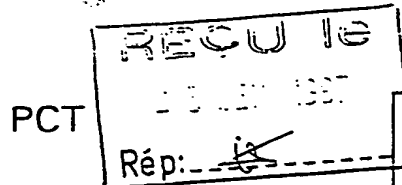


TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS



Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

AVIS INFORMANT LE DEPOSANT DE LA
COMMUNICATION DE LA DEMANDE
INTERNATIONALE AUX OFFICES DESIGNES

(règle 47.1.c), première phrase, du PCT)

TEZIER HERMAN, Béatrice
L'Oreal - D.P.I.
90, rue du Gal-Roguet
F-92583 Clichy Cédex
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année) 18 septembre 1997 (18.09.97)		
Référence du dossier du déposant ou du mandataire OA 96051/BT		AVIS IMPORTANT
Demande internationale no PCT/FR97/00391	Date du dépôt international (jour/mois/année) 05 mars 1997 (05.03.97)	Date de priorité (jour/mois/année) 14 mars 1996 (14.03.96)
Déposant CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES DERMATOLOGIQUES GALDERMA (C.I.R.D. GALDERMA) etc		

1. Il est notifié par la présente qu'à la date indiquée ci-dessus comme date d'expédition de cet avis, le Bureau international a communiqué, comme le prévoit l'article 20, la demande internationale aux offices désignés suivants:
AU,BR,CA,CN,EP,IL,JP,KP,KR,NO,PL,SK,US

Conformément à la règle 47.1.c), troisième phrase, ces offices acceptent le présent avis comme preuve déterminante du fait que la communication de la demande internationale a bien eu lieu à la date d'expédition indiquée plus haut, et le déposant n'est pas tenu de remettre de copie de la demande internationale à l'office ou aux offices désignés.

2. Les offices désignés suivants ont renoncé à l'exigence selon laquelle cette communication doit être effectuée à cette date:
AL,AP,BA,BB,BG,CU,CZ,EA,EE,GE,GH,HU,IS,LC,LK,LR,LT,LV,MG,MK,MN,MX,NZ,OA,RO,SG,SI,
TR,TT,UA,UZ,VN,YU

La communication sera effectuée seulement sur demande de ces offices. De plus, le déposant n'est pas tenu de remettre de copie de la demande internationale aux offices en question (règle 49.1)a-bis)).

3. Le présent avis est accompagné d'une copie de la demande internationale publiée par le Bureau international le
18 septembre 1997 (18.09.97) sous le numéro WO 97.33881

RAPPEL CONCERNANT LE CHAPITRE II (article 31.2)a) et règle 54.2)

Si le déposant souhaite reporter l'ouverture de la phase nationale jusqu'à 30 mois (ou plus pour ce qui concerne certains offices) à compter de la date de priorité, la demande d'examen préliminaire international doit être présentée à l'administration compétente chargée de l'examen préliminaire international avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité.

Il appartient exclusivement au déposant de veiller au respect du délai de 19 mois.

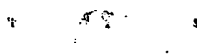
Il est à noter que seul un déposant qui est ressortissant d'un Etat contractant du PCT lié par le chapitre II ou qui y a son domicile peut présenter une demande d'examen préliminaire international.

RAPPEL CONCERNANT L'OUVERTURE DE LA PHASE NATIONALE (article 22 ou 39.1))

Si le déposant souhaite que la demande internationale procède en phase nationale, il doit, dans le délai de 20 mois ou de 30 mois, ou plus pour ce qui concerne certains offices, accomplir les actes mentionnés dans ces dispositions auprès de chaque office désigné ou élu.

Pour d'autres informations importantes concernant les délais et les actes à accomplir pour l'ouverture de la phase nationale, voir l'annexe du formulaire PCT/IB.301 (Notification de la réception de l'exemplaire original) et le volume II du Guide du déposant du PCT.

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse	Fonctionnaire autorisé J. Zahra
no de télécopieur (41-22) 740.14.35	no de téléphone (41-22) 338.83.38





DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 333/24, 333/16, 307/54, 207/32, 213/55, C07C 69/618, A61K 31/38, 31/19	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 97/33881 (43) Date de publication internationale: 18 septembre 1997 (18.09.97)
---	----	---

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/00391

(22) Date de dépôt international: 5 mars 1997 (05.03.97)

(30) Données relatives à la priorité:
96/03235 14 mars 1996 (14.03.96) FR

(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES DERMATOLOGIQUES GALDERMA (C.I.R.D. GALDERMA) [FR/FR]; Sophia Antipolis, 635, route des Lucioles, F-06560 Valbonne (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (US seulement): BERNARDON, Jean-Michel [FR/FR]; 231, chemin Plan-Bergier, F-06650 Le Rouret (FR).

(74) Mandataire: TEZIER HERMAN, Béatrice; L'Oreal - D.P.I., 90, rue du Gal-Roguet, F-92583 Clichy Cédex (FR).

(81) Etats désignés: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, brevet ARIPO (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée

Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: BICYCLIC-AROMATIC COMPOUNDS

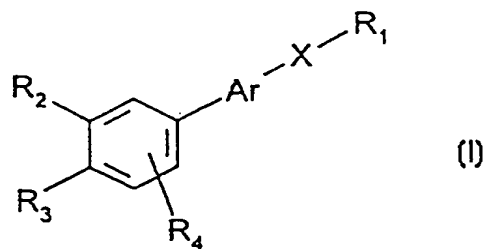
(54) Titre: COMPOSÉS BICYCLIQUES-AROMATIQUES

(57) Abstract

Novel bicyclic-aromatic compounds having general formula (I), and the use thereof in pharmaceutical compositions useful in human or veterinary medicine (in particular for the treatment of dermatological, rheumatic, respiratory, cardiovascular and ophthalmological disorders), or in cosmetic compositions, are disclosed.

(57) Abrégé

L'invention concerne de nouveaux composés bicycliques-aromatiques qui présentent comme formule générale (I), ainsi que l'utilisation de ces derniers dans des compositions pharmaceutiques destinées à un usage en médecine humaine ou vétérinaire (affections dermatologiques, rhumatismales, respiratoires, cardiovasculaires et ophtalmologiques notamment), ou bien encore dans des compositions cosmétiques.



UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brsil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroon	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

COMPOSES BICYCLIQUES-AROMATIQUES

5 L'invention concerne, à titre de produits industriels nouveaux et utiles, des composés bicycliques-aromatiques. Elle concerne également l'utilisation de ces nouveaux composés dans des compositions pharmaceutiques destinées à un usage en médecine humaine ou vétérinaire, ou bien encore dans des compositions cosmétiques.

10

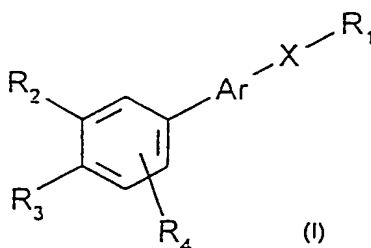
Les composés selon l'invention ont une activité marquée dans les domaines de la différenciation et de la prolifération cellulaire, et trouvent des applications plus particulièrement dans le traitement topique et systémique des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation, des affections dermatologiques (ou autres) à composante inflammatoire - et/ou immunoallergique, et des proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes. Ces composés peuvent en outre être utilisés dans le traitement des maladies de dégénérescence du tissu conjonctif, pour lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photoinduit ou chronologique, et traiter les troubles de la cicatrisation. Ils trouvent par ailleurs une application dans le domaine ophtalmologique, notamment dans le traitement des cornéopathies.

20

On peut également utiliser les composés selon l'invention dans des compositions cosmétiques pour l'hygiène corporelle et capillaire.

25

Les composés selon l'invention peuvent être représentés par la formule générale (I) suivante :



30

dans laquelle:

- R₁ représente (i) le radical -CH₃

35

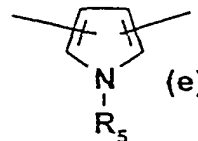
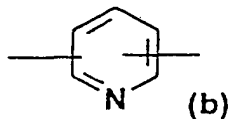
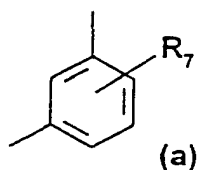
(ii) le radical -CH₂OR₅

(iii) le radical -CO-R₆

40

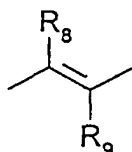
R₅ et R₆ ayant la signification donnée ci-après

- Ar représente un radical choisi parmi les radicaux de formules (a)-(e) suivantes:



R₅ et R₇ ayant la signification donnée ci-après,

- X représente



ou



R₈ et R₉ ayant les significations données ci-après

- R₂ et R₃, identiques ou différents, représentent

(i) un atome d'hydrogène,

(ii) un radical alkyle présentant au moins 3 atomes de carbone, parmi lesquels le carbone attaché au radical phényl est au moins substitué par deux atomes de carbone,

(iii) un radical -OR₅,

(iv) un radical -SR₅.

R₅ ayant la signification donnée ci-après,

étant entendu que R₂ et R₃ pris ensemble peuvent former avec le cycle aromatique adjacent un cycle à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par des groupes méthyle et/ou éventuellement interrompu par un atome d'oxygène ou de soufre,

et étant entendu que R₂ et R₃ ne peuvent pas avoir en même temps les significations (i), (iii) et (iv) mentionnées ci-dessus.

- R₄ et R₇, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone, un radical -OR₅,

- R₅ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou un radical -COR₁₀

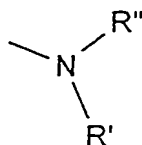
R₁₀ ayant la signification donnée ci-après,

- R₆ représente:

(a) un atome d'hydrogène

(b) un radical alkyle inférieur

(c) un radical de formule:



R' et R'' ayant la signification donnée ci-après,

(d) un radical -OR₁₁

R₁₁ ayant la signification donnée ci-après,

- R₈ et R₉, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

- R₁₀ représente un radical alkyle inférieur,

- R₁₁ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 20 atomes de carbone, un radical alkényl, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle ou aralkyle, éventuellement substitué (s) ou un reste de sucre ou un reste d'acide aminé ou de peptide,

- R' et R'', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyl inférieur, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle éventuellement substitué ou un reste d'acide aminé ou de sucre ou encore pris ensemble forment un hétérocycle.

L'invention vise également les sels des composés de formule (I) lorsque R₁ représente une fonction acide carboxylique et les isomères géométriques et optiques desdits composés de formule (I).

Lorsque les composés selon l'invention se présentent sous forme de sels, il s'agit de préférence de sels d'un métal alcalin ou alcalino-terreux, ou encore de zinc ou d'une amine organique.

Selon la présente invention, on entend par radical alkyle inférieur un radical ayant de 1 à 12, de préférence de 1 à 9, atomes de carbone, avantageusement les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, tertibutyle, pentyle, hexyle, heptyle, nonyle, décyle et dodécyle.

Par radical alkyle linéaire ayant de 1 à 20 atomes de carbone, on entend notamment les radicaux méthyle, éthyle, propyle, pentyle, hexyle, octyle, décyle, dodécyle, hexadécyle et octadécyl.

Par radical alkyle ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone, on entend notamment les radicaux 2-éthylhexyle, 2-méthylbutyle, 2-méthylpentyle, 1-méthylhexyle, 3-méthylheptyle.

Parmi les radicaux alkyle présentant au moins 3 atomes de carbone, où le carbone attaché au radical phényle est au moins substitué par deux atomes de carbone, on peut citer le radical tertibutyle, isopropyle, 1,1-diméthylhexyle et 1,1-diméthylodécyle. De préférence, ces radicaux présentent au maximum 20 atomes de carbone, encore plus préférentiellement au maximum 12 atomes de carbone. De manière avantageuse, le radical (ii) est le radical tertibutyle.

Parmi les radicaux monohydroxyalkyle, on préfère un radical présentant 2 ou 3 atomes de carbone, notamment un radical 2-hydroxyéthyle, 2-hydroxypropyle ou 3-hydroxypropyle.

Parmi les radicaux polyhydroxyalkyle, on préfère un radical présentant de 3 à 6 atomes de carbone et de 2 à 5 groupes hydroxyles, tels que les radicaux 2,3-dihydroxypropyle, 2,3,4-trihydroxybutyle, 2,3,4,5-tétrahydroxypentyle ou le reste du pentaérythritol.

Parmi les radicaux aryle, on préfère un radical phényle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle ou une fonction nitro.

Parmi les radicaux aralkyle, on préfère le radical benzyle ou phénéthyle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle ou une fonction nitro.

Parmi les radicaux alkényle, on préfère un radical contenant de 2 à 5 atomes de carbone et présentant une ou plusieurs insaturations éthyléniques, tel que plus particulièrement le radical allyle.

Par reste de sucre, on entend un reste dérivant notamment de glucose, de galactose ou de mannose, ou bien encore de l'acide glucuronique.

Par reste d'acide aminé, on entend notamment un reste dérivant de la lysine, de la glycine ou de l'acide aspartique, et par reste de peptide on entend plus particulièrement un reste de dipeptide ou de tripeptide résultant de la combinaison d'acides aminés.

5

Par hétérocycle enfin, on entend de préférence un radical pipéridino, morpholino, pyrrolidino ou pipérazino, éventuellement substitué en position 4 par un radical alkyle en C₁-C₆ ou mono ou polyhydroxyalkyle tels que définis ci-dessus.

- 10 Lorsque les radicaux R₄ et R₇ représentent un atome d'halogène, celui-ci est de préférence un atome de fluor, de brome ou de chlore.

Parmi les composés de formule (I) ci-dessus rentrant dans le cadre de la présente invention, on peut notamment citer les suivants :

15

- Acide 5-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-2-thiophèneacrylique,

- Acide 5-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-2-thiophènepropiolique,

20

- Acide 2-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-4-thiophèneacrylique,

- Acide 4-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-2-thiophèneacrylique,

25

- Acide 5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-2-thiophène acrylique,

- Acide 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-2-thiophène acrylique,

30

- Acide 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-thiophène acrylique,

- Acide 5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-2-thiophène propiolique,

35

- Acide 3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phényl propiolique,

40

- Acide N-méthyl-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-pyrroleacrylique,

- Acide 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phénylacrylique,

45

- Acide N-méthyl-4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-2-pyrroleacrylique,

- Acide 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-2-pyrrole acrylique,

- Acide 3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenylacrylique,

5 - Acide 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phenylpropiolique,

- Acide 2-methoxy-3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenylacrylique,

10 - Acide 2-propyloxy-3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenylacrylique,

- Acide 2-heptyloxy-3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenylacrylique,

15 - Acide 2-methoxymethoxy-3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenylacrylique,

20 - Acide 2-hydroxy-3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenylacrylique,

- Acide 3-(3-methoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phenylacrylique,

25 - Acide 3-(3-propyloxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phenylacrylique,

- Acide 3-(3-heptyloxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phenylacrylique,

30 - Acide 3-(3-methoxymethoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phenylacrylique,

35 - Acide 3-(3-hydroxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phenylacrylique,

- Acide 3-(4,4,7-triméthylthiochromane-6-yl)phenylacrylique,

40 - N-ethyl-3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenylacrylamide,

- N-(4-hydroxyphenyl)-3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenylacrylamide,

45 - Morpholide de l'acide 3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenylacrylique,

- 3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenylacrylate
d'éthyle,

- Acide 3-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenyl]but-
2-énoïque,

- Acide 4-méthoxyméthoxy-3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-
naphtyl)phenylacrylique,

- Acide 4-hydroxy-3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)
phenylacrylique,

- Acide 4-méthoxy-3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)
phenylacrylique,

- Acide 4-propyloxy-3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)
phenylacrylique,

- Acide 4-heptyloxy-3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)
phenylacrylique,

- 3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenyl]acroleïne,

- 3-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenyl]prop-2-en-
1-ol,

- Acide *cis*-3-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenyl]
but-2-énoïque,

- Acide *cis*-3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenyl
acrylique,

- Acide 5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-3-pyridine
acrylique,

- Acide -3-(3-butyl-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phenyl
acrylique,

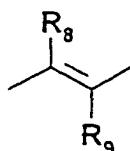
- Acide 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-2-pyridine
acrylique.

Selon la présente invention les composés de formule (I) plus particulièrement
préférés sont ceux pour lesquels au moins l'une des, et de préférence toutes les,
conditions suivantes est remplie :

- R₁ représente le radical -CO-R₆

- Ar représente les radicaux de formule (a) ou (d)

- X représente le radical



5

- R₂ et R₃ pris ensemble forment avec le cycle aromatique adjacent un cycle à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par des groupes méthyle et/ou éventuellement interrompu par un atome d'oxygène ou de soufre.

- 10 La présente invention a également pour objet les procédés de préparation des composés de formule (I), en particulier selon le schéma réactionnel donné à la figure 1.

Ainsi, les dérivés de formule (Ia) peuvent être obtenus (FIG. 1) à partir des dérivés aldéhydiques ou cétoniques (5), selon une réaction de type Horner avec un lithio ou sodio dérivé d'un phosphonate (7). Les composés carbonylés (5) pouvant être obtenus:

- soit par une réaction de couplage entre un acide boronique (3) et un dérivé halogéné (4). Cette réaction est effectuée en présence d'un catalyseur au palladium, par exemple le tétrakis(triphénylphosphine)palladium selon les conditions décrites par N. Miyaura et al. Synthetic Communications (1981) 11(7), 513-519. Le dérivé acide boronique (3) pouvant être obtenu par exemple, à partir du dérivé halogéné (1) par transformation en lithien (2) puis réaction avec le triméthyl borate et hydrolyse.

- soit par une réaction de couplage entre un dérivé zincique (8) et un dérivé ester-halogéné (9) en présence d'un catalyseur par exemple un dérivé du palladium ou de nickel (NiCl₂ dppe) puis transformation de la fonction ester (10) en alcool (11) et oxydation en aldéhyde (5).

30 Les composés de formule (Ib) peuvent être obtenus (FIG. 1) à partir du dérivé acétylénique (6) par réaction avec le n-butyl lithium puis carboxylation en présence de CO₂. Les composés acétyléniques (6) pouvant être obtenus soit:

- à partir des dérivés aldéhydiques (5) (lorsque R_g est un atome d'hydrogène), par réaction avec le tétrabromure de carbone et la triphénylphosphine pour donner un dérivé 2',2'-dibromostyrene qui est transformé en dérivé acétylénique par une base non nucléophile tel le n-butyllithium dans un solvant aprotic tel le tétrahydrofuranne.

- à partir des dérivés cétoniques (5) (lorsque R_g est un alkyl inférieur) par une suite de réactions comprenant le traitement avec une base tel le diisopropylamidure de lithium puis avec un chlorure de dialkylphosphate et de nouveau avec le diisopropylamidure de lithium.

Lorsque R₁ représente le radical -COOH, les composés sont préparés en protégeant R₁ par un groupe protecteur de type alkyle, allylique, benzylique ou tert-butylique.

45

Le passage à la forme libre peut être effectué:

- dans le cas d'un groupe protecteur alkyle, au moyen de soude ou d'hydroxyde de lithium dans un solvant alcoolique tel le méthanol ou dans le THF.

- dans le cas d'un groupe protecteur allylique, au moyen d'un catalyseur tel certains complexes de métaux de transition en présence d'une amine secondaire telle la morpholine..

- dans le cas d'un groupement protecteur benzylique, par débenzylation en présence d'hydrogène au moyen d'un catalyseur tel que le palladium sur charbon.

- dans le cas d'un groupement protecteur de type tert-butylique au moyen d'iodure de triméthylsilyle.

La présente invention a également pour objet à titre de médicament les composés de formule (I) telle que définie ci-dessus.

Certains de ces composés présentent une activité dans un test qui consiste à identifier des molécules agonistes des RXRs, tel que décrit dans la demande de brevet français n° 95-07301 déposée le 19 juin 1995 par la Demanderesse. Ce test comprend les étapes suivantes : (i) on applique topiquement sur une partie de la peau d'un mammifère une quantité suffisante d'un composé qui est un ligand actif d'au moins un récepteur de la superfamille des récepteurs stéroïdiens/thyroïdiens, autre qu'un ligand spécifique des récepteurs RXRs, et pouvant s'hétérodimériser avec les RXRs, tel qu'une molécule agoniste des RARs, (ii) on administre par voie systémique ou topique sur cette même partie de la peau du mammifère, avant, pendant ou après l'étape (i), une molécule susceptible de présenter une activité agoniste des RXRs et (iii) on évalue la réponse sur la partie de la peau ainsi traitée du mammifère. Ainsi, la réponse à une application topique sur l'oreille d'un mammifère d'une molécule agoniste des RARs qui correspond à une augmentation de l'épaisseur de cette oreille peut être augmentée par l'administration par voie systémique ou topique d'une molécule agoniste des RXRs. Certains des composés selon l'invention présentent également une activité dans le test de différenciation des cellules (F9) de tératocarcinome embryonnaire de souris (Cancer Research 43, p. 5268, 1983) et/ou dans le test d'inhibition de l'ornithine décarboxylase après induction par le TPA chez la souris (Cancer Research 38, p. 793-801, 1978). Ces tests montrent les activités de ces composés respectivement dans les domaines de la différenciation et de la prolifération cellulaire.

Les composés selon l'invention conviennent particulièrement bien dans les domaines de traitement suivants :

1) pour traiter les affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération notamment pour traiter les acnées vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnées nodulokystiques, conglobata, les acnées séniles, les acnées secondaires telles que l'acnée solaire, médicamenteuse ou professionnelle,

2) pour traiter d'autres types de troubles de la kératinisation, notamment les ichtyoses, les états ichtyosiformes, la maladie de Darrier, les kératodermies palmoplantaires, les leucoplasies et les états leucoplasiformes, le lichen cutané ou muqueux (buccal),

3) pour traiter d'autres affections dermatologiques liées à un trouble de la kératinisation avec une composante inflammatoire et/ou immuno-allergique et notamment toutes les formes de psoriasis qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, et même le rhumatisme psoriatique, ou encore l'atopie cutanée, telle que l'eczéma ou l'atopie respiratoire ou encore l'hypertrophie gingivale ; les composés peuvent également être utilisés dans certaines affections inflammatoires ne présentant pas de trouble de la kératinisation,

4) pour traiter toutes les proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes, qu'elles soient ou non d'origine virale telles que verrues vulgaires, les verrues planes et l'épidermodysplasie verruciforme, les papillomatoses orales ou florides et les proliférations pouvant être induites par les ultra-violets notamment dans le cas des épithélioma baso et spinocellulaires,

5) pour traiter d'autres désordres dermatologiques tels que les dermatoses bulleuses et les maladies du collagène,

6) pour traiter certains troubles ophtalmologiques, notamment les cornéopathies,

7) pour réparer ou lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photo-induit ou chronologique ou pour réduire les pigmentations et les kératoses actiniques, ou toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique,

8) pour prévenir ou guérir les stigmates de l'atrophie épidermique et/ou dermique induite par les corticostéroïdes locaux ou systémiques, ou toute autre forme d'atrophie cutanée,

9) pour prévenir ou traiter les troubles de la cicatrisation ou pour prévenir ou pour réparer les vergetures,

10) pour lutter contre les troubles de la fonction sébacée tels que l'hyperséborrhée de l'acnée ou la séborrhée simple,

11) dans le traitement ou la prévention des états cancéreux ou précancéreux,

12) dans le traitement d'affections inflammatoires telles que l'arthrite,

13) dans le traitement de toute affection d'origine virale au niveau cutané ou général,

14) dans la prévention ou le traitement de l'alopecie,

15) dans le traitement d'affections dermatologiques ou générales à composante immunologique,

16) dans le traitement d'affections du système cardiovasculaire telles que l'artériosclérose ou l'hypertension ainsi que le diabète non-insulino dépendant,

17) dans le traitement de désordres cutanés dus à une exposition aux rayonnements U.V..

Dans les domaines thérapeutiques mentionnés ci-dessus, les composés selon l'invention peuvent être avantageusement employés en combinaison avec d'autres composés à activité de type rétinol, avec les vitamines D ou leurs dérivés, avec des corticostéroïdes, avec des anti-radicaux libres, des α -hydroxy ou α -céto acides ou leurs dérivés, ou bien encore avec des bloqueurs de canaux ioniques. Par vitamines D ou leurs dérivés, on entend par exemple les dérivés de la vitamine D₂ ou D₃ et en particulier la 1,25-dihydroxyvitamine D₃. Par anti-radicaux libres, on entend par exemple l' α -tocophérol, la Super Oxyde Dismutate, l'Ubiquinol ou certains chélatants de métaux. Par α -hydroxy ou α -céto acides ou leurs dérivés, on entend par exemple les acides lactique, malique, citrique, glycolique, mandélique, tartrique, glycérique ou ascorbique ou leurs sels, amides ou esters. Enfin, par bloqueurs de canaux ioniques, on entend par exemple le Minoxidil (2,4-diamino-6-pipéridino-pyrimidine-3-oxyde) et ses dérivés.

La présente invention a également pour objet des compositions médicamenteuses contenant au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus, l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou un de ses sels.

La présente invention a donc ainsi pour objet une nouvelle composition médicamenteuse destinée notamment au traitement des affections susmentionnées, et qui est caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support pharmaceutiquement acceptable et compatible avec le mode d'administration retenu pour cette dernière, au moins un composé de formule (I), l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou un de ses sels.

L'administration des composés selon l'invention peut être effectuée par voie entérale, parentérale, topique ou oculaire.

Par voie entérale, les médicaments peuvent se présenter sous forme de comprimés, de gélules, de dragées, de sirops, de suspensions, de solutions, de poudres, de granulés, d'émulsions, de microsphères ou de nanosphères ou de vésicules lipidiques ou polymériques permettant une libération contrôlée. Par voie parentérale, les compositions peuvent se présenter sous forme de solutions ou de suspensions pour perfusion ou pour injection.

Les composés selon l'invention sont généralement administrés à une dose journalière d'environ 0,01 mg/kg à 100 mg/Kg en poids corporel, et ceci à raison de 1 à 3 prises.

- 5 Par voie topique, les compositions pharmaceutiques à base de composés selon l'invention sont plus particulièrement destinées au traitement de la peau et des muqueuses et peuvent alors se présenter sous forme d'onguents, de crèmes, de laits, de pommades, de poudres, de tampons imbibés, de solutions, de gels, de sprays, de lotions ou de suspensions. Elles peuvent également se présenter sous
10 forme de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques ou de patches polymériques et d'hydrogels permettant une libération contrôlée. Ces compositions par voie topique peuvent par ailleurs se présenter soit sous forme anhydre, soit sous une forme aqueuse, selon l'indication clinique.
- 15 Par voie oculaire, ce sont principalement des collyres.

Ces compositions à usage topique ou oculaire contiennent au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus, ou l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou encore l'un de ses sels, à une concentration de préférence
20 comprise entre 0,001% et 5% en poids par rapport au poids total de la composition.

Les composés de formule (I) selon l'invention trouvent également une application dans le domaine cosmétique, en particulier dans l'hygiène corporelle et capillaire
25 et notamment pour le traitement des peaux à tendance acnéique, pour la repousse des cheveux, l'anti-chute, pour lutter contre l'aspect gras de la peau ou des cheveux, dans la protection contre les aspects néfastes du soleil ou dans le traitement des peaux physiologiquement sèches, pour prévenir et/ou pour lutter contre le vieillissement photo-induit ou chronologique.

30 Dans le domaine cosmétique, les composés selon l'invention peuvent par ailleurs être avantageusement employés en combinaison avec d'autres composés à activité de type rétinol, avec les vitamines D ou leurs dérivés, avec des corticostéroïdes, avec des anti-radicaux libres, des α -hydroxy ou α -céto acides
35 ou leurs dérivés, ou bien encore avec des bloqueurs de canaux ioniques, tous ces différents produits étant tels que définis ci-avant.

La présente invention vise donc également une composition cosmétique qui est caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support cosmétiquement
40 acceptable et convenant à une application topique, au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus ou l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou l'un de ses sels, cette composition cosmétique pouvant notamment se présenter sous la forme d'une crème, d'un lait, d'une lotion, d'un gel, de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques,
45 d'un savon ou d'un shampoing.

La concentration en composé de formule (I) dans les compositions cosmétiques selon l'invention est avantageusement comprise entre 0,001% et 3% en poids par rapport à l'ensemble de la composition.

5 Les compositions médicamenteuses et cosmétiques selon l'invention peuvent en outre contenir des additifs inertes ou même pharmacodynamiquement ou cosmétiquement actifs ou des combinaisons de ces additifs, et notamment : des agents mouillants; des agents dépigmentants tels que l'hydroquinone, l'acide azélaïque, l'acide caféïque ou l'acide kojique; des émoullients; des agents
10 hydratants comme le glycérol, le PEG 400, la thiamorpholinone, et ses dérivés ou bien encore l'urée; des agents antiséborrhéiques ou antiacnéiques, tels que la S-carboxyméthylcystéine, la S-benzyl-cystéamine, leurs sels ou leurs dérivés, ou le peroxyde de benzoyle; des antibiotiques comme l'érythromycine et ses esters, la néomycine, la clindamycine et ses esters, les tétracyclines; des agents
15 antifongiques tels que le kétoconazole ou les polyméthylène-4,5 isothiazolidones-3; des agents favorisant la repousse des cheveux, comme le Minoxidil (2,4-diamino-6-pipéridino-pyrimidine-3-oxyde) et ses dérivés, le Diazoxide (7-chloro 3-méthyl 1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde) et le Phénytoïne (5,4-diphényl-imidazolidine 2,4-dione); des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens; des
20 caroténoïdes et, notamment, le β -carotène; des agents anti-psoriatiques tels que l'anthraline et ses dérivés; et enfin les acides eicosa-5,8,11,14-tétraynoïque et eicosa-5,8,11-trynoïque, leurs esters et amides.

Les compositions selon l'invention peuvent également contenir des agents
25 d'amélioration de la saveur, des agents conservateurs tels que les esters de l'acide parahydroxybenzoïque, les agents stabilisants, des agents régulateurs d'humidité, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsionnants, des filtres UV-A et UV-B, des
30 antioxydants, tels que l' α -tocophérol, le butylhydroxyanisole ou le butylhydroxytoluène.

On va maintenant donner, à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif, plusieurs exemples d'obtention de composés actifs de formule (I) selon l'invention, ainsi que diverses formulations concrètes à base de tels composés.
35 Dans ce qui suit ou ce qui précède, les pourcentages sont donnés en poids sauf mention contraire.

EXEMPLE 1

40

Acide 5-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-2-thiophèneacrylique.

(a) 5-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-2-thiophénecarboxylate de méthyle.

45 A une suspension de 300 mg (12 mmoles) de magnésium dans 10 ml de THF, on ajoute goutte à goutte une solution de 2 g (8,2 mmoles) de 3-tert-butyl-4-méthoxybromobenzène. Une fois l'addition terminée, on chauffe à reflux pendant une heure. A température ambiante, on ajoute 1,35 g (9,9 mmoles) de chlorure

de zinc anhydre et agite pendant une heure. On ajoute ensuite successivement 1,2 g (5,5 mmoles) de 5-bromo-2-thiophénecarboxylate de méthyle et 60 mg (0,12 mmole) du complexe $\text{NiCl}_2/\text{DPPE}$ et laisse agiter à température ambiante pendant 12 heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau glacée, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de silice, élué avec un mélange d'hexane et de dichlorométhane (50/50% en volume). Après évaporation des solvants, on recueille 1,56 g (93%) de l'ester méthylique attendu de point de fusion 94-5°C.

(b) 5-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-2-thiophèneméthanol.

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 1,5 g (5 mmoles) de l'ester méthylique précédent et 50 ml de THF anhydre. On ajoute 280 mg (7,4 mmoles) d'hydrure double de lithium et d'aluminium et chauffe à reflux pendant quatre heures. On hydrolyse avec une solution de tartrate double de sodium et de potassium, filtre le sel, évapore le filtrat. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'hexane (70/30% en volume). Après évaporation des solvants, on recueille 1,26 g (92%) de l'alcool attendu sous forme d'une huile incolore.

(c) 5-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-2-thiophénecarboxaldéhyde.

Dans un ballon, on introduit 7,15 g (19 mmoles) de pyridinium dichromate et 350 ml de dichlorométhane. A 0°C, on ajoute goutte à goutte une solution de 3,9 g (14 mmoles) de 5-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-2-thiophèneméthanol dans 50 ml de dichlorométhane et agite à température ambiante pendant deux heures. Le milieu réactionnel est filtré sur silice, après évaporation on recueille 3,26 g (84%) de l'aldéhyde attendu sous forme d'une huile marron.

(d) 5-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-2-thiophèneacrylate d'éthyle.

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 200 mg (6,6 mmoles) d'hydrure de sodium (80% dans l'huile) et 50 ml de diméthoxyéthane et ajoute goutte à goutte une solution de 1,3 ml (6,6 mmoles) de triéthylphosphonoacétate dans 10 ml de diméthoxyéthane. On agite à température ambiante pendant une heure puis à 0°C on ajoute goutte à goutte une solution de 1,5 g (5,5 mmoles) de 5-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-2-thiophénecarboxaldéhyde dans 20 ml de diméthoxyéthane. On agite à température ambiante pendant quatre heures, verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'hexane (30/70% en volume), on recueille 1,88g (100%) de l'ester éthylique attendu sous forme d'une huile marron.

(e) acide 5-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-2-thiophèneacrylique.

Dans un ballon, on introduit 1,88 g (5,4 mmoles) de l'ester éthylique précédent 20 ml de méthanol et 1,88 g (47 mmoles) d'hydroxyde de sodium et chauffe à reflux pendant quatre heures. On évapore à sec le milieu réactionnel, reprend par l'eau acidifiée à pH 1, filtre le solide et sèche. On recristallise le solide obtenu dans l'éthanol, filtre, sèche. On recueille 1,09 g (63%) d'acide 5-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-2-thiophèneacrylique de point de fusion 218-9°C.

EXEMPLE 2

Acide 5-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-2-thiophènepropiolique.

(a) 2'-2'-dibromo-5-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-2-thiophèneéthylène.

Dans un ballon on introduit 1,79 g (6,5 mmoles) de 5-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-2-thiophénecarboxaldéhyde préparé à l'exemple 1 (c) et 50 ml de dichlorométhane. On ajoute successivement 4,32 g (13 mmoles) de tétrabromure de carbone 3,41 g (13 mmoles) de triphénylphosphine et 850 mg (13 mmoles) de poudre de zinc et agite à température ambiante pendant deux heures. On évapore le milieu réactionnel et purifie le résidu obtenu par chromatographie sur colonne de silice élué avec du dichlorométhane. On recueille 2,5 g (89%) du produit attendu.

(b) 5-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-2-thiophèneacétylène.

Dans un tricol et sous courant d'azote on introduit 2,48 g (5,7 mmoles) de 2'-2'-dibromo-5-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-2-thiophèneéthylène et 40 ml de THF. A -78°C on ajoute goutte à goutte 5,1 ml (12,7 mmoles) d'une solution de n-butyllithium (2,5 M dans l'hexane) et laisse remonter à température ambiante une heure. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec de l'heptane. On recueille 1,1 g (71%) du dérivé acétylénique attendu sous forme d'une huile jaune.

(c) acide 5-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-2-thiophènepropiolique.

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 1,1 g (4 mmoles) du dérivé acétylénique précédent et 20 ml de THF. A -78°C on ajoute goutte à goutte 1,95 ml (4,9 mmoles) de n-butyllithium (2,5 M dans l'hexane) et agite pendant trente minutes. A -78°C, on fait passer un courant de CO₂ pendant quinze minutes et laisse remonter à température ambiante. On verse le milieu réactionnel dans une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec du dichlorométhane. Après évaporation des solvants, on recueille 300 mg (23%) d'acide 5-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-2-thiophènepropiolique de point de fusion 124-6°C.

EXEMPLE 35 Acide 2-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-4-thiophèneacrylique.

(a) acide 3-tert-butyl-4-méthoxyphénylboronique.

10 Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 4 g (16,5 mmoles) de 3-tert-butyl-4-méthoxybromobenzène et 50 ml de THF. A -78°C, on ajoute goutte à goutte 7,9 ml (19,8 mmoles) de n-butyllithium (2,5M dans l'hexane) et agite 15', à cette même température on ajoute 5,6 ml (49,5 mmoles) de triméthylborate et agite pendant 2 heures. A -50°C on ajoute 20 ml d'acide chlorhydrique (1N) et laisse remonter à température ambiante. On extrait le milieu réactionnel avec de
15 l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On recueille 3,79 g (100%) d'acide boronique attendu qui est utilisé telquel pour la suite de la synthèse.

(b) 2-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-4-thiophénecarboxylate d'éthyle.

20 Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 260 mg (0,5 mmole) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0) 50 ml de toluène et 2,59 g (10,9 mmoles) de 2-bromo-4-thiophénecarboxylate d'éthyle et agite à température ambiante 20'. On ajoute ensuite 3,7 g (16,5 mmoles) d'acide 3-tert-butyl-4-méthoxyphénylboronique 11 ml d'une solution aqueuse de carbonate de sodium
25 (2N) et chauffe à reflux pendant 8 heures. On évapore à sec le milieu réactionnel, reprend par l'eau et l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'heptane (10/90% en volume). On obtient 3,53 g (69%) de 2-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-4-thiophénecarboxylate d'éthyle.
30

(c) 2-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-4-thiophénométhanol.

35 De manière analogue à l'exemple 1(b) à partir de 3,5 g (11 mmoles) de 2-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-4-thiophénecarboxylate d'éthyle, on obtient 3,2 g (100%) de l'alcool attendu sous forme d'une huile marron.

(d) 2-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-4-thiophénecarboxaldéhyde.

40 De manière analogue à l'exemple 1(c) à partir de 3,2 g (11 mmoles) de l'alcool précédent, on obtient 2,3 g (76%) de 2-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-4-thiophénecarboxaldéhyde sous forme d'une huile marron.

45 (e) 2-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-4-thiophèneacrylate d'éthyle.

De manière analogue à l'exemple 1(d) par réaction de 1,3 g (4,7 mmoles) de 2-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-4-thiophénecarboxaldéhyde avec 1,28 g (5,7

mmoles) de triéthylphosphonoacétate, on obtient 1,1 g (67%) de l'ester éthylique attendu de point de fusion 119-20°C.

(f) acide 2-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-4-thiophèneacrylique.

De manière analogue à l'exemple 1(e) à partir de 1,1 g (3,2 mmoles) de l'ester éthylique précédent, on obtient 750 mg (74%) d'acide 2-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-4-thiophèneacrylique de point de fusion 197-8°C.

EXEMPLE 4

Acide 4-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-2-thiophèneacrylique.

(a) 4-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-2-thiophènecarboxaldéhyde.

De manière analogue à l'exemple 3(b) par réaction de 2,68 g (12,3 mmoles) d'acide 3-tert-butyl-4-méthoxyphénylboronique avec 1,55 g (2,12 mmoles) de 4-bromo-2-thiophènecarboxaldéhyde, on obtient 2,13 g (95%) de 4-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-2-thiophènecarboxaldéhyde sous forme d'une huile jaune.

(b) 4-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-2-thiophèneacrylate d'éthyle.

De manière analogue à l'exemple 1(d) par réaction de 1,2 g (4,3 mmoles) de 4-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-2-thiophènecarboxaldéhyde avec 1,17 g (5,2 mmoles) de triéthylphosphonoacétate, on obtient 1,55 g (100%) de l'ester éthylique attendu sous forme d'une huile.

(c) acide 4-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-2-thiophèneacrylique.

De manière analogue à l'exemple 1(e) à partir de 1,55 g (4,5 mmoles) de l'ester éthylique précédent, on obtient 1,14 g (88%) d'acide 4-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-2-thiophèneacrylique de point de fusion 206-7°C.

EXEMPLE 5

Acide 5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-2-thiophèneacrylique.

(a) acide 3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtylboronique.

De manière analogue à l'exemple 3(a) à partir de 5 g (17,8 mmoles) de 3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-bromonaphtalène, on obtient 4,22 g (100%) d'acide boronique.

(b) 5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-2-thiophène carboxaldéhyde.

De manière analogue à l'exemple 3(b) par réaction de 4,2 g (17 mmoles) d'acide 3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtylboronique avec 2,17 g (11,3 mmoles) de 5-bromo-2-thiophénecarboxaldéhyde, on obtient 2,1 g (60%) de l'aldéhyde attendu de point de fusion 130-5°C.

(c) 5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-2-thiophèneacrylate d'éthyle.

De manière analogue à l'exemple 1(d) par réaction de 2 g (6,4 mmoles) de 5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-2-thiophénecarboxaldéhyde avec 1,73 g (7,7 mmoles) de triéthylphosphonoacétate, on obtient 2,02 g (82%) de l'ester éthylique attendu.

(e) acide 5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-2-thiophène acrylique.

De manière analogue à l'exemple 1(e) à partir de 2 g (5,2 mmoles) de l'ester éthylique précédent, on obtient 1,79 g (96%) d'acide 5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-2-thiophèneacrylique de point de fusion 175-7°C.

EXEMPLE 6

Acide 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-2-thiophène acrylique.

(a) 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-2-thiophène carboxaldéhyde.

De manière analogue à l'exemple 3(b) par réaction de 4,2 g (17 mmoles) d'acide 3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtylboronique avec 2,17 g (11,3 mmoles) de 4-bromo-2-thiophène carboxaldéhyde, on obtient 2,75 g (73%) de l'aldéhyde attendu de point de fusion 144-6°C.

(b) 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-2-thiophèneacrylate d'éthyle.

De manière analogue à l'exemple 1(d) par réaction de 2,7 g (8,6 mmoles) de 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-2-thiophénecarboxaldéhyde avec 2,1 ml (10,4 mmoles) de triéthylphosphonoacétate, on obtient 2,76 g (84%) de l'ester éthylique attendu.

(c) acide 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-2-thiophène acrylique.

De manière analogue à l'exemple 1(e) à partir de 2,7 g (7,1 mmoles) de l'ester éthylique précédent, on obtient 2,5 g (98%) d'acide 4-(3,5,5,8,8-

pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-2-thiophèneacrylique de point de fusion 215-20°C.

5 EXEMPLE 7

Acide 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-thiophène acrylique.

10 (a) acide 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylboronique.

De manière analogue à l'exemple 3(a) à partir de 5 g (18,7 mmoles) de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-bromonaphtalène, on obtient 4,3 g (100%) d'acide boronique attendu.

15

(b) 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-thiophénecarboxaldéhyde.

De manière analogue à l'exemple 3(b) par réaction de 4,3 g (18,7 mmoles) d'acide 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylboronique avec 2,36 g (12,3 mmoles) de 4-bromo-2-thiophénecarboxaldéhyde, on obtient 2,3 g (63%) du dérivé aldéhydique attendu de point de fusion 84-5°C.

20

(c) 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-thiophèneacrylate d'éthyle.

25

De manière analogue à l'exemple 1(d) par réaction de 2,28 g (8,3 mmoles) de (5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-thiophénecarboxaldéhyde avec 2 ml (9,9 mmoles) de triéthylphosphonoacétate, on obtient 810 mg (26%) de l'ester éthylique attendu de point de fusion 82-4°C.

30

(d) acide 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-thiophèneacrylique.

De manière analogue à l'exemple 1(e) à partir de 810 mg (2,2 mmoles) de l'ester éthylique précédent, on obtient 720 mg (96%) d'acide 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-thiophèneacrylique de point de fusion 182-5°C.

35

40 EXEMPLE 8

Acide 5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-2-thiophène propiolique.

45

(a) 2'-2'-dibromo-5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-2-thiophèneéthylène.

De manière analogue à l'exemple 2(a) à partir de 3 g (9,6 mmoles) de 5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-2-thiophénecarboxaldéhyde, on obtient 4,56 g (100%) de 2'-2'-dibromo-5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-2-thiophèneéthylène.

(b) 5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-2-thiophèneacétylène.

De manière analogue à l'exemple 2(b) à partir de 4,5 g (9,6 mmoles) de 2'-2'-dibromo-5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-2-thiophèneéthylène, on obtient 1,42 g (48%) de 5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-2-thiophèneacétylène.

(c) acide 5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-2-thiophène propiolique.

De manière analogue à l'exemple 2(c) à partir de 1,4 g (4,5 mmoles) du dérivé acétylénique précédent, on obtient 800 mg (51%) d'acide 5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-2-thiophène propiolique de point de fusion 138-40°C.

EXEMPLE 9

Acide 3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenyl propiolique.

(a) acide 3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtylboronique.

Dans un réacteur de deux litres et sous courant d'azote, on introduit 100 g (0,356 mole) de 2-bromo-3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtalène 1 litre de THF et refroidit à -60°C. On ajoute goutte à goutte 157 ml (0,392 mole) de n-butyllithium (2,5 M dans l'hexane) et agite une heure. A -70°C on ajoute goutte à goutte 121 ml (1,07 mole) de borate de triméthyle et agite pendant une heure. A -35°C, on ajoute 500 ml d'acide chlorhydrique (1N) et laisse remonter à température ambiante. On extrait le milieu réactionnel avec de l'acétate d'éthyle, décante la phase organique, lave deux fois avec 500 ml d'acide chlorhydrique (1N), sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On recueille 83 g (95%) de l'acide boronique attendu.

(b) 3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)benzaldehyde.

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 700 ml de DME 2,4 g (2 mmoles) de tetrakis(triphenyl)phosphinepalladium(0) 8,44 g (45,6 mmoles) de 3-bromobenzaldéhyde et agite 10 minutes. On ajoute ensuite une solution de 17 g (69,1 mmoles) d'acide 3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtylboronique dans 25 ml d'éthanol puis 46 ml (91 mmoles) d'une solution de carbonate de potassium (2M) et chauffe à reflux pendant quatre heures. On refroidit le milieu réactionnel, filtre le solide, le lave à l'eau bicarbonatée puis à

l'acétate d'éthyle. On recristallise le solide obtenu dans l'éthanol, recueille 7 g (50%) de l'aldéhyde attendu de point de fusion 104-5°C.

5 (c) 2'-2'-dibromo-3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenyl éthylène.

De manière analogue à l'exemple 2(a) à partir de 2 g (6,5 mmoles) de l'aldéhyde précédent, on obtient 1,96 g (65%) de produit attendu sous forme d'une huile incolore.

10

(c) 3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenylacétyle.

De manière analogue à l'exemple 2(b) à partir de 1,96 g (4,23 mmoles) de 2'-2'-dibromo-3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenylethylène, on obtient 1,29 g (99%) d'acétylénique attendu sous forme d'une huile légèrement jaune.

15

(d) acide 3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenylpropiolique.

20

De manière analogue à l'exemple 2(c) à partir de 1,17 g (3,9 mmoles) du dérivé acétylénique précédent, on obtient 900 mg (67%) d'acide 3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenylpropiolique de point de fusion 180-1°C.

25

EXEMPLE 10

Acide N-méthyl-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-pyrroleacrylique.

30

(a) 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-pyrrolecarboxaldéhyde.

De manière analogue à l'exemple 3(b) par réaction de 5,9 g (25,6 mmoles) d'acide 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylboronique avec 3,7 g (21,3 mmoles) de 4-bromo-2-pyrrolecarboxaldéhyde, on obtient 1,3 g (21,6%) de produit attendu de point de fusion 211-2°C.

35

(b) N-méthyl-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-pyrrole carboxaldéhyde.

40

Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 1,3 g (4,6 mmoles) de 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-pyrrolecarboxaldéhyde et 50 ml de THF. On ajoute par petites quantités 300 mg (10 mmoles) d'hydru de sodium (80% dans l'huile) et agite jusqu'à cessation du dégagement gazeux. On ajoute ensuite 640 µl (10 mmoles) d'iodomethane et agite à température ambiante pendant une heure. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'acétate d'éthyle, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur

45

colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et d'heptane (70-30). Après évaporation des solvants, on recueille 600 mg (44%) du produit attendu

(c) N-méthyl-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-pyrroleacrylate d'éthyle.

De manière analogue à l'exemple 1(d) par réaction de 480 mg (1,3 mmoles) de N-méthyl-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-pyrrole carboxaldéhyde avec 400 μ l (152 mmoles) de triéthylphosphonoacetate, on obtient 350 mg de l'ester éthylique attendu sous forme d'une huile.

(d) acide N-méthyl-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-pyrrole acrylique.

De manière analogue à l'exemple 1(e) à partir de 350 mg (0,94 mmole) de l'ester éthylique précédent, on obtient 170 mg (23%) d'acide N-méthyl-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-pyrroleacrylique de point de fusion 185-6°C.

EXEMPLE 11

Acide 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phenylacrylique.

(a) 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phenylcarboxaldéhyde.

De manière analogue à l'exemple 3(b) par réaction de 6,43 g (27,7 mmoles) d'acide 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtylboronique avec 2,7 ml (23,1 mmoles) de 4-bromobenzaldéhyde, on obtient 2,05 g (24%) de 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phenylcarboxaldéhyde sous forme d'une huile légèrement jaune.

(b) 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phenylacrylate d'éthyle.

De manière analogue à l'exemple 1(d) par réaction de 800 mg (2,7 mmoles) de 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phenylcarboxaldéhyde avec 650 ml (3,3 mmoles) de triéthylphosphonoacétate, on obtient 900 mg (91%) de l'ester éthylique attendu sous forme d'une huile incolore.

(c) acide 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phenylacrylique.

De manière analogue à l'exemple 1(e) à partir de 1,22 g (2,7 mmoles) de l'ester éthylique précédent, on obtient 380 mg (41%) d'acide 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phenylacrylique de point de fusion 210-1°C.

EXEMPLE 12

Acide N-méthyl-4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-2-pyrroleacrylique.

5 (a) N-méthyl-4-bromo-2-pyrrolecarboxaldéhyde.

De manière analogue à l'exemple 10 (b) par réaction de 4 g (23 mmoles) de 4-bromo-2-pyrrolecarboxaldéhyde avec 1,7 ml (27,6 mmoles) d'iodométhane, on obtient 2,3 g (50%) de produit attendu de point de fusion 123-4°C.

10

(b) N-méthyl-4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-2-pyrrole carboxaldehyde.

De manière analogue à l'exemple 3(b) par réaction de 3 g (12,1 mmoles) d'acide 3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtylboronique avec 1,9 g (10,1 mmoles) de N-méthyl-4-bromo-2-pyrrolecarboxaldéhyde, on obtient 1,85 g (59%) de produit attendu sous forme d'une huile légèrement jaune.

15

20 (c) N-méthyl-4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-2-pyrroleacrylate d'éthyle.

De manière analogue à l'exemple 1(d) par réaction de 1,85 g (6 mmoles) de N-méthyl-4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-2-pyrrole carboxaldehyde avec 1,4 ml (7,2 mmoles) de triéthylphosphonoacétate, on obtient 2,1 g (92%) de l'ester éthylique attendu sous forme d'une huile orangée.

25

30 (d) acide N-méthyl-4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-2-pyrroleacrylique.

30

De manière analogue à l'exemple 1(e) à partir de 2 g (5,3 mmoles) de l'ester éthylique précédent, on obtient 730 mg (39,5%) d'acide N-méthyl-4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-2-pyrroleacrylique de point de fusion 185-6°C.

35

EXEMPLE 13

40

Acide 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-2-pyrrole acrylique.

(a) 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-2-pyrrolecarboxaldehyde.

45

De manière analogue à l'exemple 3(b) par réaction de 2,47 g (10 mmoles) d'acide 3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtylboronique avec 1,5 g (8,4 mmoles) de 4-bromo-2-pyrrolecarboxaldehyde, on obtient 950 mg (38,5%) de l'aldéhyde attendu de point de fusion 128-9°C.

(b) 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-2-pyrroleacrylate d'éthyle.

5 De manière analogue à l'exemple 1(d) par réaction de 500 mg (1,7 mmoles) de 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-2-pyrrolecarboxaldehyde avec 400 µl (2 mmoles) de triéthylphosphonoacétate, on obtient 570 mg (92%) de l'ester éthylique attendu

10 (c) acide 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-2-pyrroleacrylique.

De manière analogue à l'exemple 1(e) à partir de 570 mg (1,9 mmoles) de 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-2-pyrrole acrylate d'éthyle, on obtient 240 mg (37%) d'acide 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-2-pyrroleacrylique de point de fusion 245-6°C.

20 EXEMPLE 14

Acide 3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenylacrylique.

25 De manière analogue à l'exemple 9(b) par réaction de 73,4 g (0,30 mole) d'acide 3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtylboronique avec 44,7 g (0,20 mole) d'acide 4-bromophenylacrylique, on obtient après recristallisation dans l'éthanol 48 g (61 %) d'acide 3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenylacrylique de point de fusion 207-8°C.

30 EXEMPLE 15

Acide 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phenylpropiolique.

35 (a) 2'-2'-dibromo-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phenyléthylène.

De manière analogue à l'exemple 2(a) à partir de 2,05 g (7 mmoles) de 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)benzaldehyde {[préparé à l'exemple 11(a)], on obtient 1,07 (35%) de produit attendu sous forme d'une huile.

(b) acide 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phenylpropiolique.

45 Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 900 mg (2 mmoles) de 2'-2'-dibromo-3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phenyléthylène et 40 ml de THF. A -50°C on ajoute goutte à goutte 2,2 ml (5,2 mmoles) d'une solution de n-butyllithium (2,5M dans l'hexane) et laisse remonter à température ambiante. A 0°C, on introduit du CO₂ pendant 20 minutes et agite à température

ambiante pendant une heure. On verse le milieu réactionnel dans une solution saturée de chlorure d'ammonium, ajuste à pH 1 avec de l'acide chlorhydrique, extrait avec de l'acétate d'éthyle, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (95-5). Après évaporation des solvants, on recueille 80 mg (12%) d'acide 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phenylpropionique de point de fusion 164-5°C.

EXEMPLE 16

Acide 2-methoxy-5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenylacrylique.

(a) 2-hydroxy-5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)benzaldéhyde.

De manière analogue à l'exemple 9(b) par réaction de 15 g (61 mmoles) d'acide 3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtylboronique avec 8,16 g (41 mmoles) de 5-bromo-2-hydroxybenzaldéhyde, on obtient 11,7 g (89%) de 2-hydroxy-5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)benzaldéhyde de point de fusion 138-9°C.

(b) 2-methoxy-5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)benzaldéhyde.

De manière analogue à l'exemple 10(b) par réaction de 2 g (6,2 mmoles) de 2-hydroxy-5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)benzaldéhyde avec 425 µl (6,8 mmoles) d'iodomethane, on obtient 1,68 g (88%) du produit attendu.

(c) 2-methoxy-5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenylacrylate d'éthyle.

De manière analogue à l'exemple 1(d) par réaction de 1,65 g (5 mmoles) de 2-methoxy-5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)benzaldéhyde avec 1,68 g (7,5 mmoles) de triéthylphosphonoacétate, on obtient 1,7 g (83%) de l'ester éthylique attendu sous forme d'une huile.

(d) acide 2-methoxy-5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenylacrylique.

De manière analogue à l'exemple 1(e) à partir de 1,6 g (3,9 mmoles) de l'ester éthylique précédent, on obtient 1,4 g (93%) d'acide 2-methoxy-5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenylacrylique de point de fusion 181-2°C.

EXEMPLE 17Acide 2-propyloxy-5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenylacrylique.

(a) 2-propyloxy-5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)benzaldéhyde.

De manière analogue à l'exemple 10(b) par réaction de 2 g (6,2 mmoles) de 2-hydroxy-5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)benzaldéhyde [préparé à l'exemple 16(a)] avec 670 µl (6,8 mmoles) de 1-iodopropane, on obtient 2,2 g (88%) du produit attendu sous forme d'une huile transparente.

(b) 2-propyloxy-5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenyl acrylate d'éthyle.

De manière analogue à l'exemple 1(d) par réaction de 2,18 g (6 mmoles) de 2-propyloxy-5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)benzaldéhyde avec 2,03 g (9 mmoles) de triéthylphosphonoacétate, on obtient 2,13 g (82%) de l'ester éthylique attendu sous forme d'une huile jaune.

(c) acide 2-propyloxy-5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenylacrylique.

De manière analogue à l'exemple 1(e) à partir de 2,1 g (4,8 mmoles) de l'ester éthylique précédent, on obtient 1,68 g (86%) d'acide 2-propyloxy-5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenylacrylique de point de fusion 125-6°C.

EXEMPLE 18Acide 2-heptyloxy-5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenylacrylique.

(a) 2-heptyloxy-5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)benzaldéhyde.

De manière analogue à l'exemple 10(b) par réaction de 2 g (9,3 mmoles) de 2-hydroxy-5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)benzaldéhyde [préparé à l'exemple 16(a)] avec 1,1 ml (6,8 mmoles) de 1-bromoheptane, on obtient 1,88 g (72%) du produit attendu sous forme d'une huile jaune.

(b) 2-heptyloxy-5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenyl acrylate d'éthyle.

De manière analogue à l'exemple 1(d) par réaction de 1,78 g (4,2 mmoles) de 2-heptyloxy-5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)benzaldéhyde avec 1,44 g (6,3 mmoles) de triéthylphosphonoacétate, on obtient 1,89 g (90%) de l'ester éthylique attendu sous forme d'une huile jaune.

5

(c) acide 2-heptyloxy-5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl) phenylacrylique.

De manière analogue à l'exemple 1(e) à partir de 1,89 g (3,9 mmoles) de l'ester éthylique précédent, on obtient 1,2 g (67%) d'acide 2-heptyloxy-5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl) phenylacrylique de point de fusion 137-8°C.

15 EXEMPLE 19

Acide 2-methoxymethoxy-5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl) phenylacrylique.

20 (a) 2-methoxymethoxy-5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl) benzaldéhyde.

De manière analogue à l'exemple 10(b) par réaction de 3 g (9,3 mmoles) de 2-hydroxy-5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)benzaldéhyde [préparé à l'exemple 16(a)] avec 777 µl (10,2 mmoles) de chlorure de methoxyméthyle, on obtient 3,5 g (100%) du produit attendu sous forme d'une huile.

30 (b) 2-methoxymethoxy-5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl) phenylacrylate d'éthyle.

De manière analogue à l'exemple 1(d) par réaction de 3,4 g (9,3 mmoles) de 2-methoxymethoxy-5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl) benzaldéhyde avec 4,16 g (18,6 mmoles) de triéthylphosphonoacétate, on obtient 3,5 g (86%) de l'ester éthylique attendu de point de fusion 100-1°C.

35

(c) acide 2-methoxymethoxy-5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl) phenylacrylique.

40 De manière analogue à l'exemple 1(e) à partir de 1,5 g (3,4 mmoles) de l'ester éthylique précédent, on obtient 1,2 g (86%) d'acide 2-methoxymethoxy-5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenylacrylique de point de fusion 191-2°C.

45

EXEMPLE 20

Acide 2-hydroxy-5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenylacrylique.

- 5 (a) 2-hydroxy-5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenylacrylate de méthyle.

10 Dans un ballon, on introduit 1,9 g (4,35 mmoles) d'acide 2-methoxymethoxy-5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenylacrylique 20 ml de méthanol et 30 ml de THF. On ajoute 2,8 ml d'acide sulfurique concentré et agite à température ambiante pendant 12 heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On recueille 1,63 g (95%) de 2-hydroxy-5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenylacrylate de méthyle.

- 15 (b) acide 2-hydroxy-5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenylacrylique.

20 De manière analogue à l'exemple 1(e) à partir de 1,63 g (4,25 mmoles) de l'ester éthylique précédent, on obtient 1,3 g (85%) d'acide 2-hydroxy-5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenylacrylique de point de fusion 204-5°C.

25 EXEMPLE 21

Acide 3-(3-methoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phenylacrylique.

- 30 (a) 3-bromo-2-methoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalene.

35 Dans un tricol et sous courant d'azote, on introduit 7 g (24,7 mmoles) de 3-bromo-2-hydroxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalene et 40 ml de DMF. On agite par petites quantités 890 mg (29,6 mmoles) d'hydru de sodium (80% dans l'huile) et agite jusqu'à cessation du dégagement gazeux. On ajoute ensuite 1,7 ml (27 mmoles) d'iodomethane et agite à température ambiante pendant une heure. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On recueille 7,3 g (99%) du produit attendu sous forme d'une huile qui cristallise lentement. Point de fusion 77-8°C.

- (b) acide 2-methoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalylboronique.

45 De manière analogue à l'exemple 3(a) à partir de 6,7 g (22,5 mmoles) de 3-bromo-2-methoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalene, on obtient 4,54 g (77%) d'acide boronique attendu de point de fusion 151-2°C.

(c) acide 3-(3-methoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phenyl acrylique.

De manière analogue à l'exemple 9(b) par réaction de 2,62 g (10 mmoles) d'acide 2-methoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtylboronique avec 1,51 g (6,7 mmoles) d'acide 3-bromophenylacrylique, on obtient 1,1 g (45%) d'acide 3-(3-methoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phenylacrylique de point de fusion 187-8°C.

EXEMPLE 22

Acide 3-(3-propyloxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phenylacrylique.

(a) 3-bromo-2-propyloxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalene.

De manière analogue à l'exemple 21(a) par réaction de 7 g (24,7 mmoles) de 3-bromo-2-hydroxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalene avec 2,45 ml (27 mmoles) de 1-bromopropane, on obtient 8,1 g (100%) de 3-bromo-2-propyloxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalene sous forme d'une huile orangée.

(b) acide 2-propyloxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtylboronique.

De manière analogue à l'exemple 3(a) par réaction de 8 g (24,6 mmoles) de 3-bromo-2-propyloxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalene, on obtient 5,7 g (80%) d'acide boronique attendu de point de fusion 138-9°C.

(c) acide 3-(3-propyloxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phenyl acrylique.

De manière analogue à l'exemple 9(b) par réaction de 5 g (17,2 mmoles) d'acide 2-propyloxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtylboronique avec 2,6 g (11,5 mmoles) d'acide 3-bromophenylacrylique, on obtient 1,66 g (35%) d'acide 3-(3-propyloxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phenylacrylique de point de fusion 172-3°C.

EXEMPLE 23

Acide 3-(3-heptyloxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phenylacrylique.

(a) 3-bromo-2-heptyloxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalene.

De manière analogue à l'exemple 21(a) par réaction de 7 g (24,7 mmoles) de 3-bromo-2-hydroxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalene avec

4,24 ml (27 mmoles) de 1-bromoheptane, on obtient 10 g (100%) de 3-bromo-2-heptyloxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalene sous forme d'une huile marron.

- 5 (b) acide 2-heptyloxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtylboronique.

De manière analogue à l'exemple 3(a) à partir de 10 g (26,2 mmoles) de 3-bromo-2-heptyloxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalene, on obtient 6,1 g (67%) d'acide boronique attendu de point de fusion 102-3°C.

10

- (c) acide 3-(3-heptyloxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phenyl acrylique.

De manière analogue à l'exemple 9(b) par réaction de 5 g (14,4 mmoles) d'acide 2-heptyloxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtylboronique avec 2,52 g (11,1 mmoles) d'acide 3-bromophenylacrylique, on obtient 2,7 g (54%) d'acide 3-(3-heptyloxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phenyl acrylique de point de fusion 112-3°C

20.

EXEMPLE 24

Acide 3-(3-methoxymethoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phenylacrylique.

25

- (a) 3-bromo-2-methoxymethoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalene.

De manière analogue à l'exemple 21(a) par réaction de 7 g (24,7 mmoles) de 3-bromo-2-hydroxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalene avec 2,05 ml (27 mmoles) de chlorure de méthoxyméthyle, on obtient 8,1 g (100%) de 3-bromo-2-methoxymethoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalene sous forme d'une huile marron claire.

30

- (b) acide 2-methoxymethoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtylboronique.

35

De manière analogue à l'exemple 3(a) à partir de 8 g (24,4 mmoles) de 3-bromo-2-methoxymethoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalene, on obtient 5,5 g (77%) d'acide boronique attendu de point de fusion 133-4°C.

40

- (c) acide 3-(3-methoxymethoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phenylacrylique.

De manière analogue à l'exemple 9(b) par réaction de 5,3 g (18,1 mmoles) d'acide 2-methoxymethoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtylboronique avec 3,16 g (14 mmoles) d'acide 3-bromophenylacrylique, on obtient 4,39 g (80%) d'acide 3-(3-methoxymethoxy-

45

5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl) phenylacrylique de point de fusion 156-7°C.

EXEMPLE 25

5 Acide 3-(3-hydroxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phenylacrylique.

10 (a) 3-(3-hydroxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl) phenylacrylate de méthyle.

15 Dans un ballon, on introduit 2 g (5 mmoles) d'acide 3-(3-methoxymethoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phenylacrylique 10 ml de méthanol et 10 ml de THF. On ajoute 2,8 ml d'acide sulfurique concentré et agite à température ambiante pendant 8 heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On recueille 1,80 g (98%) de l'ester méthylique attendu de point de fusion 182-3°C.

20 (b) acide 3-(3-hydroxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phenyl acrylique.

25 De manière analogue à l'exemple 1(e) à partir de 1,5 g (4,1 mmoles) de l'ester méthylique précédent, on obtient 1,3 g (90%) d'acide 3-(3-hydroxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phenyl acrylique de point de fusion 244-5°C.

EXEMPLE 26

30 Acide 3-(4,4,7-trimethylthiochromane-6-yl)phenylacrylique.

(a) 1-méthyl-3-(3-méthylbut-2-enyl)sulfanylbenzene.

35 Dans un tricol, on introduit 5 g (40 mmoles) de 3-méthylthiophenol 5,6 g (40 mmoles) de carbonate de potassium et 50 ml de DMF. On ajoute 7,2 g (48 mmoles) de bromure de 3-méthyl-2-butène et agite à température ambiante pendant quatre heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On recueille 7,8 g (100%) du produit attendu sous forme d'une huile jaune.

(b) 4,4,7-triméthylthiochromane.

45 Dans un ballon, on introduit 7 g (36,4 mmoles) de 1-méthyl-3-(3-méthylbut-2-enyl)sulfanylbenzene 50 ml de toluène et ajoute 10,4 g (54,6 mmoles) d'acide paratoluènesulfonique. On chauffe à reflux pendant quatre heures. On évapore le milieu réactionnel à sec, reprend par l'eau et l'éther éthylique, décante la phase

organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On recueille 6,8 g (97%) de thiochromane sous forme d'une huile marron.

(c) 6-bromo-4,4,7-trimethylthiochromane.

5

Dans un tricol on introduit 6,2 g (32,2 mmoles) de 4,4,7-trimethylthiochromane 40 ml de dichloromethane et 90 mg de poudre de fer. On ajoute 1,65 ml (32,2 mmoles) de brome et agite à température ambiante pendant deux heures. On verse le milieu réactionnel dans une solution de bicarbonate de sodium, extrait avec du dichloromethane, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué avec de l'heptane. On recueille 5,9 g (67%) de dérivé bromé sous forme d'une huile jaune claire.

10

(d) acide 4,4,7-trimethylthiochromanylboronique.

15

De manière analogue à l'exemple 3(a) à partir de 5,8 g (21,4 mmoles) de 6-bromo-4,4,7-trimethylthiochromane, on obtient 3,88 g (76%) d'acide boronique attendu de point de fusion 252-3°C.

20

(e) acide 3-(4,4,7-trimethylthiochromane-6-yl)phenylacrylique.

De manière analogue à l'exemple 9(b) par réaction de 1,5 g (6,3 mmoles) d'acide 4,4,7-trimethylthiochromanylboronique avec 1,2 g (5,3 mmoles) d'acide 3-bromophenylacrylique, on obtient 1,1 g (99%) d'acide 3-(4,4,7-trimethylthiochromane-6-yl)phenylacrylique de point de fusion 102-3°C

25

EXEMPLE 27

30

N-ethyl-3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenyl acrylamide.

(a) chlorure de 3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenyl acryloyle.

35

Dans un ballon, on introduit 3,5 g (10 mmoles) d'acide 3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenylacrylique 50 ml de dichloromethane et ajoute 2 ml (10 mmoles) de dicyclohexylamine. On agite à température ambiante 10 minutes puis introduit 729 µl (10 mmoles) de chlorure de thionyle et agite 15 minutes. On évapore à sec le milieu réactionnel, reprend par l'éther éthylique, filtre le sel de dicyclohexylamine, évapore le filtrat. On recueille 3,7 g (100%) de chlorure d'acide brut qui sera utilisé telquel pour la suite de la synthèse.

40

45

(b) N-ethyl-3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenylacrylamide.

Dans un ballon, on introduit 20 ml de THF et ajoute 2,8 ml (35 mmoles) d'une solution d'éthylamine (70%). On ajoute goutte à goutte une solution de 1,2 g (3,2 mmoles) de chlorure de 3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl) phenyl acryloyle dans 40 ml de THF et agite à température ambiante une
5 heure. On acidifie le milieu réactionnel avec de l'acide chlorhydrique, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué avec du dichlorométhane. Après évaporation des solvants,
10 on recueille 817 mg (68%) de N-ethyl-3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenylacrylamide de point de fusion 158-9°C.

EXEMPLE 28

15 N-(4-hydroxyphenyl)-3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenylacrylamide.

De manière analogue à l'exemple 27(a) par réaction de 1,2 g (3,2 mmoles) de chlorure de 3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenyl
20 acryloyle avec 349 mg (3,2 mmoles) de 4-hydroxyaniline, on obtient 810 mg (57%) de N-(4-hydroxyphenyl)-3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenyl acrylamide de point de fusion 240-1°C.

25 EXEMPLE 29

Morpholide de l'acide 3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenylacrylique.

30 De manière analogue à l'exemple 27(a) par réaction de 1,3 g (3,4 mmoles) de chlorure de 3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenyl acryloyle avec 620 µl (7,12 mmoles) de morpholine, on obtient 1,25 g (88%) de morpholide de l'acide
35 3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenylacrylique de point de fusion 158-9°C.

EXEMPLE 30

40 3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenylacrylate d'éthyle.

De manière analogue à l'exemple 1(d) par réaction de 5 g (16,3 mmoles) de 3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)benzaldehyde avec 4,79 g
45 (21,2 mmoles) de triéthylphosphonoacétate, on obtient 5 g (81%) de 3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenylacrylate d'éthyle de point de fusion 70-2°C.

EXEMPLE 31

Acide 3-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenyl]but-2-enoïque.

(a) 3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)acetophenone.

De manière analogue à l'exemple 9(b) par réaction de 5 g (20,3 mmoles) d'acide 3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtylboronique avec 2,7 g (13,5 mmoles) de 3-bromoacetophenone, on obtient 4,3 g (90%) de produit attendu de point de fusion 89-90°C.

(b) 3-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenyl]but-2-enoate d'éthyle.

De manière analogue à l'exemple 1(d) par réaction de 3,7 g (11,5 mmoles) de 3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)acetophenone avec 3,9 g (17,3 mmoles) de triéthylphosphonoacétate, on obtient 2,67 g (60%) de l'ester éthylique attendu sous forme d'une huile jaune.

(c) acide 3-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenyl]but-2-enoïque.

De manière analogue à l'exemple 1(e) à partir de 2,5 g (6,4 mmoles) de l'ester éthylique précédent, on obtient 1,63 g (70%) d'acide 3-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenyl]but-2-enoïque de point de fusion 166-7°C.

EXEMPLE 32

Dans cet exemple, on a illustré diverses formulations concrètes à base des composés selon l'invention.

A- VOIE ORALE

(a) Comprimé de 0,2 g

- Composé de l'exemple 1	0,001 g
- Amidon	0,114 g
- Phosphate bicalcique	0,020 g
- Silice	0,020 g
- Lactose	0,030 g
- Talc	0,010 g
- Stéarate de magnésium	0,005 g

(b) Suspension buvable en ampoules de 5 ml

	- Composé de l'exemple 3	0,001 g
	- Glycérine	0,500 g
5	- Sorbitol à 70%	0,500 g
	- Saccharinate de sodium	0,010 g
	- Parahydroxybenzoate de méthyle	0,040 g
	- Arôme qs	
10	- Eau purifiée qsp	5 ml

(c) Comprimé de 0,8 g

	- Composé de l'exemple 5	0,500 g
15	- Amidon prégélatinisé	0,100 g
	- Cellulose microcristalline	0,115 g
	- Lactose	0,075 g
	- Stéarate de magnésium	0,010 g

(d) Suspension buvable en ampoules de 10 ml

	- Composé de l'exemple 2	0,05 g
	- Glycérine	1,000g
25	- Sorbitol à 70%	1,000g
	- Saccharinate de sodium	0,010 g
	- Parahydroxybenzoate de méthyle	0,080 g
	- Arôme qs	
30	- Eau purifiée qsp	10 ml

B- VOIE TOPIQUE

35 (a) Onguent

	- Composé de l'exemple 21	0,020 g
	- Myristate d'isopropyle	81,700 g
	- Huile de vaseline fluide	9,100 g
40	- Silice ("Aérosil 200" vendue par DEGUSSA)	9,180 g

(b) Onguent

45	- Composé de l'exemple 9	0,300 g
	- Vaseline blanche codex	100 g

(c) Crème Eau-dans-Huile non ionique

	- Composé de l'exemple 7	0,100 g
5	- Mélange d'alcools de lanoline émulsifs, de cires et d'huiles ("Eucerine anhydre" vendu par BDF)	39,900 g
	- Parahydroxybenzoate de méthyle	0,075 g
	- Parahydroxybenzoate de propyle	0,075 g
	- Eau déminéralisée stérile qsp	100 g

10

(d) Lotion

	- Composé de l'exemple 30	0,100 g
	- Polyéthylène glycol (PEG 400)	69,900 g
15	- Ethanol à 95%	30,000 g

(e) Onguent hydrophobe

20	- Composé de l'exemple 25	0,300 g
	- Mirystate d'isopropyle	36,400 g
	- Huile de silicone ("Rhodorsil 47 V 300" vendu par RHONE-POULENC)	36,400 g
	- Cire d'abeille	13,600 g
25	- Huile de silicone ("Abil 300.000 cst" vendu par GOLDSCHMIDT)	100g

30

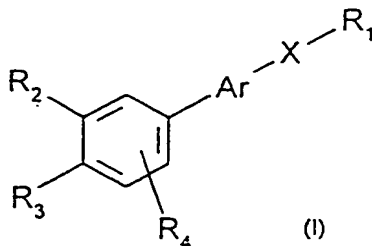
(f) Crème Huile-dans-Eau non ionique

	- Composé de l'exemple 14	0,500 g
	- Alcool cétylique	4,000 g
	- Monostéarate de glycérole	2,500 g
35	- Stéarate de PEG 50	2,500 g
	- Beurre de karité	9,200 g
	- Propylène glycol	2,000 g
	- Parahydroxybenzoate de méthyle	0,075 g
	- Parahydroxybenzoate de propyle	0,075 g
40	- Eau déminéralisée stérile	100 g

REVENDICATIONS

5

1/ Composés bicycliques-aromatiques, caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule générale (I) suivante :



10

dans laquelle:

- R_1 représente (i) le radical $-CH_3$

15

(ii) le radical $-CH_2OR_5$

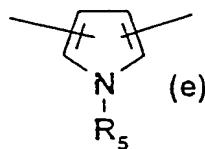
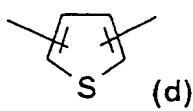
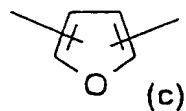
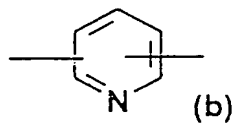
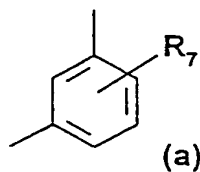
(iii) le radical $-CO-R_6$

R_5 et R_6 ayant la signification donnée ci-après

20

- Ar représente un radical choisi parmi les radicaux de formules (a)-(e) suivantes:

25



R_5 et R_7 ayant la signification donnée ci-après,

30

- X représente

38



R₈ et R₉ ayant les significations données ci-après

- R₂ et R₃, identiques ou différents, représentent

(i) un atome d'hydrogène,

(ii) un radical alkyle présentant au moins 3 atomes de carbone, parmi lesquels le carbone attaché au radical phényl est au moins substitué par deux atomes de carbone,

(iii) un radical -OR₅,

(iv) un radical -SR₅,

R₅ ayant la signification donnée ci-après,

étant entendu que R₂ et R₃ pris ensemble peuvent former avec le cycle aromatique adjacent un cycle à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par des groupes méthyle et/ou éventuellement interrompu par un atome d'oxygène ou de soufre,

et étant entendu que R₂ et R₃ ne peuvent pas avoir en même temps les significations (i), (iii) et (iv) mentionnées ci-dessus,

- R₄ et R₇, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 20 atomes de carbone, un radical -OR₅,

- R₅ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou un radical -COR₁₀

R₁₀ ayant la signification donnée ci-après,

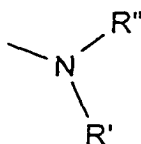
- R₆ représente:

(a) un atome d'hydrogène

(b) un radical alkyle inférieur

(c) un radical de formule:

39



R' et R'' ayant la signification donnée ci-après,

5 (d) un radical -OR₁₁

R₁₁ ayant la signification donnée ci-après,

10 - R₈ et R₉, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

- R₁₀ représente un radical alkyle inférieur,

15 - R₁₁ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 20 atomes de carbone, un radical alkényl, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle ou aralkyle, éventuellement substitué (s) ou un reste de sucre ou un reste d'acide aminé ou de peptide,

20 - R' et R'', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical mono ou polyhydroxyalkyle, un radical aryle éventuellement substitué ou un reste d'acide aminé ou de sucre ou encore pris ensemble forment un hétérocycle,

25 ainsi que leurs sels et leurs isomères optiques et géométriques.

2/ Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils se présentent sous forme de sels d'un métal alcalin ou alcalino-terreux, ou encore
30 de zinc ou d'une amine organique.

3/ Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils sont pris, seuls ou en mélanges, dans le groupe constitué par :

35 - Acide 5-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-2-thiophèneacrylique,

- Acide 5-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-2-thiophènepropionique,

40 - Acide 2-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-4-thiophèneacrylique,

- Acide 4-(3-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-2-thiophèneacrylique,

45 - Acide 5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-2-thiophèneacrylique,

- Acide 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-2-thiophène acrylique,

5 - Acide 4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-thiophène acrylique,

- Acide 5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-2-thiophène propiolique,

10 - Acide 3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenyl propiolique,

15 - Acide N-méthyl-4-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-2-pyrroleacrylique,

- Acide 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phenylacrylique,

20 - Acide N-méthyl-4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-2-pyrroleacrylique,

- Acide 4-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-2-pyrrole acrylique,

25 - Acide 3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenylacrylique,

- Acide 3-(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phenylpropiolique,

30 - Acide 2-methoxy-3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl) phenylacrylique,

- Acide 2-propyloxy-3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl) phenylacrylique,

35 - Acide 2-heptyloxy-3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl) phenylacrylique,

40 - Acide 2-methoxymethoxy-3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl) phenylacrylique,

- Acide 2-hydroxy-3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl) phenylacrylique,

45 - Acide 3-(3-methoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl) phenylacrylique,

- Acide 3-(3-propyloxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phenylacrylique,

5 - Acide 3-(3-heptyloxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phenylacrylique,

- Acide 3-(3-methoxymethoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phenylacrylique,

10 - Acide 3-(3-hydroxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phenylacrylique,

- Acide 3-(4,4,7-triméthylthiochromane-6-yl)phenylacrylique,

15 - N-ethyl-3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenyl - acrylamide,

- N-(4-hydroxyphenyl)-3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenylacrylamide,

20 - Morpholide de l'acide 3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenylacrylique,

- 3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenylacrylate d'éthyle,

25 - Acide 3-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenyl]but-2-énoïque,

30 - Acide 4-methoxymethoxy-3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenylacrylique,

- Acide 4-hydroxy-3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenylacrylique,

35 - Acide 4-methoxy-3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenylacrylique,

- Acide 4-propyloxy-3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenylacrylique,

40 - Acide 4-heptyloxy-3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenylacrylique,

45 - 3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenyl]acroleïne,

- 3-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenyl]prop-2-en-1-ol,

- Acide *cis*-3-[3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenyl]but-2-énoïque,

5 - Acide *cis*-3-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)phenylacrylique,

- Acide 5-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-3-pyridineacrylique,

10

- Acide -3-(3-butyl-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)phenylacrylique,

15

- Acide 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtyl)-2-pyridineacrylique.

4/ Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils présentent au moins l'une des, et de préférence toutes les, caractéristiques suivantes :

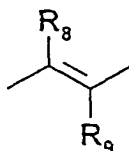
20

- R₁ représente le radical -CO-R₆

- Ar représente les radicaux de formule (a) ou (d)

25

- X représente le radical



30

- R₂ et R₃ pris ensemble forment avec le cycle aromatique adjacent un cycle à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par des groupes méthyle et/ou éventuellement interrompu par un atome d'oxygène ou de soufre.

35

5/ Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes pour une utilisation comme médicament.

40

6/ Composés selon la revendication 5 pour une utilisation comme médicament destiné au traitement des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération notamment pour traiter les acnés vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnés nodulokystiques, conglobata, les acnés séniles, les acnés secondaires telles que l'acné solaire, médicamenteuse ou professionnelle; pour traiter d'autres types de troubles de la kératinisation, notamment les ichtyoses, les états ichtyosiformes, la

45

maladie de Darier, les kératodermies palmoplantaires, les leucoplasies et les

- états leucoplasiformes, le lichen cutané ou muqueux (buccal); pour traiter d'autres affections dermatologiques liées à un trouble de la kératinisation avec une composante inflammatoire et/ou immuno-allergique et, notamment, toutes les formes de psoriasis qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, et même le
- 5 rhumatisme psoriatique, ou encore l'atopie cutanée, telle que l'eczéma ou l'atopie respiratoire ou encore l'hypertrophie gingivale; les composés peuvent également être utilisés dans certaines affections inflammatoires ne présentant pas de trouble de la kératinisation; pour traiter toutes les proliférations dermiques ou
- 10 épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes, qu'elles soient ou non d'origine virale telles que les verrues vulgaires, les verrues planes et l'épidermodysplasie verruciforme, les papillomatoses orales ou florides et les proliférations pouvant être induites par les ultra-violets notamment dans le cas des épithélioma baso et spinocellulaires; pour traiter d'autres désordres dermatologiques tels que les dermatoses bulleuses et les maladies du collagène;
- 15 pour traiter certains troubles ophtalmologiques, notamment les cornéopathies; pour réparer ou lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photoinduit ou chronologique ou pour réduire les pigmentations et les kératoses actiniques, ou toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique; pour prévenir ou guérir les stigmates de l'atrophie épidermique et/ou dermique induite
- 20 par les corticostéroïdes locaux ou systémiques, ou tout autre forme d'atrophie cutanée, pour prévenir ou traiter les troubles de la cicatrisation ou pour prévenir ou réparer les vergetures; pour favoriser la cicatrisation, pour lutter contre les troubles de la fonction sébacée tels que l'hyperséborrhée de l'acné ou la séborrhée simple; pour le traitement ou la prévention des états cancéreux ou
- 25 précancéreux, plus particulièrement les leucémies promyélocytaires; pour le traitement d'affections inflammatoires telles que l'arthrite, pour le traitement de toute affection d'origine virale au niveau cutané ou général; pour la prévention ou le traitement de l'alopecie; pour le traitement d'affections dermatologiques à composante immunitaire; pour le traitement d'affections du système
- 30 cardiovasculaire telles que l'artériosclérose ou l'hypertension ainsi que le diabète non-insulino dépendant, pour le traitement de désordres cutanés dus à une exposition aux rayonnements U.V..
- 35 7/ Composition pharmaceutique, caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support pharmaceutiquement acceptable, au moins l'un des composés tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 4.
- 40 8/ Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce que la concentration en composé(s) selon l'une des revendication 1 à 4 est comprise entre 0,001 % et 5 % en poids par rapport à l'ensemble de la composition.
- 45 9/ Composition cosmétique, caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support cosmétiquement acceptable, au moins l'un des composés tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 4.

10/ Composition selon la revendication 9, caractérisée en ce que la concentration en composé(s) selon l'une des revendications 1 à 4 est comprise entre 0,001 % et 3 % en poids par rapport à l'ensemble de la composition.

5

11/ Utilisation d'une composition cosmétique telle que définie à l'une des revendications 9 ou 10 pour l'hygiène corporelle ou capillaire.

10

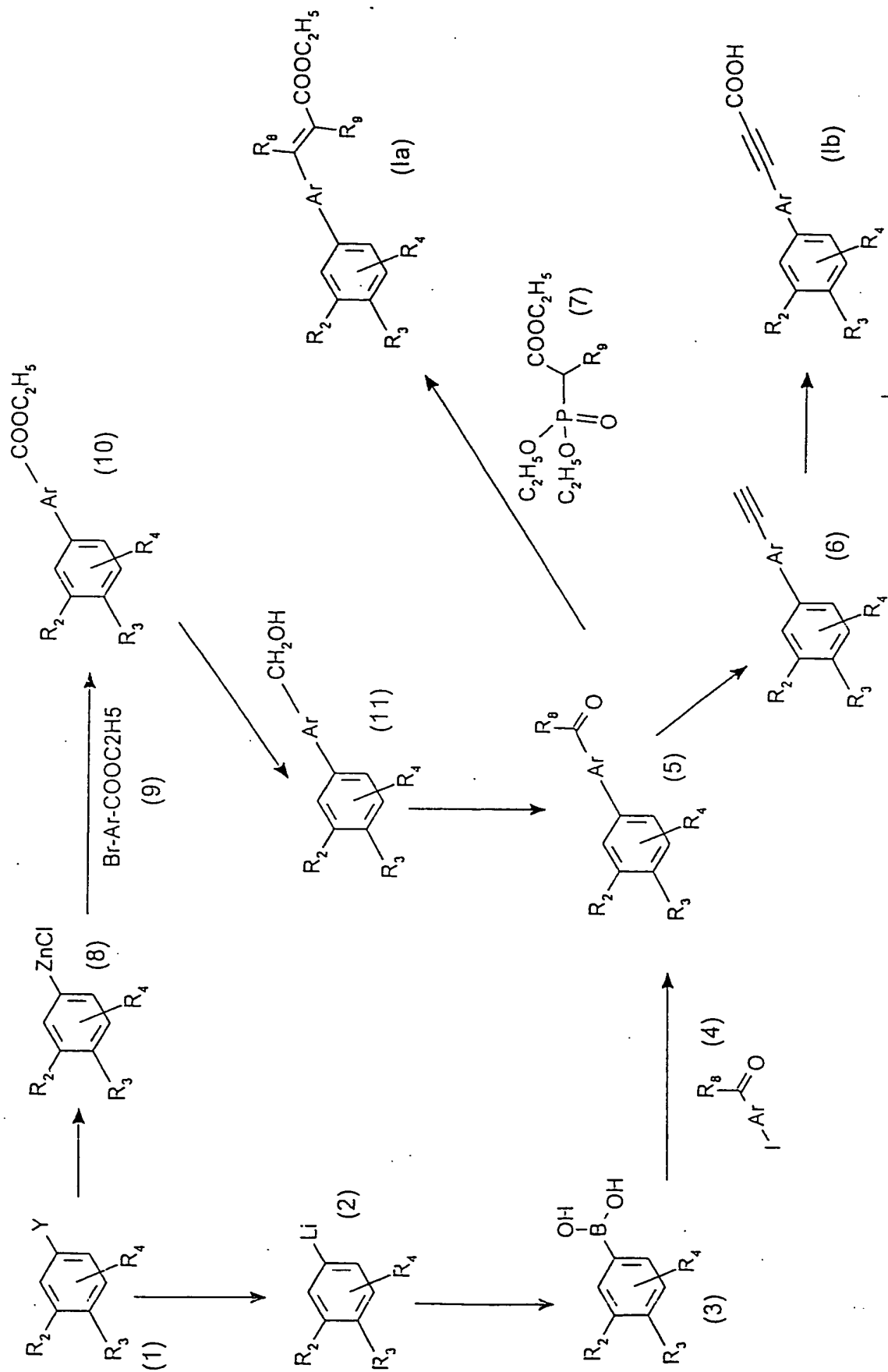


FIG. 1



10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/FR 97/00391

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D333/24 C07D333/16 C07D307/54 C07D207/32 C07D213/55
C07C69/618 A61K31/38 A61K31/19

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D C07C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 80, no. 7, 18 February 1974 Columbus, Ohio, US; abstract no. 36614, J. KOVAC ET AL.: "Thiophene derivatives. Alpha, Beta-Unsaturated ketones of phenylthiophene series." XP002020611 see abstract & CHEM. ZVESTI, vol. 27, no. 4, 1973, CZECH., pages 512-520, ---	1
Y	EP 0 679 630 A (C.I.R.D. GALDERMA) 2 November 1995 see claims --- -/--	1-11

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 May 1997

Date of mailing of the international search report

21-05-1997

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2230 HV Rijswijk
Tel. (-31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (-31-70) 340-3016

Authorized officer

Chouly, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 97/00391

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 260 162 A (C.I.R.D.) 16 March 1988 see claims ---	1-11
A	US 4 792 567 A (S.E. BURKART ET AL.) 20 December 1988 see the whole document ---	1
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 80, no. 19, 13 May 1974 Columbus, Ohio, US; abstract no. 108280, V.K. POLYAKOV ET AL.: "Carbonyl derivatives of 2-arylthiophenes." XP002020612 see abstract & KHIM. GETEROTSIKL. SOEDIN., no. 1, 1974, USSR, pages 136-137, ---	1
A	CHEMISCHE BERICHTE, vol. 108, no. 4, 1975, DE, pages 1040-1042, XP002020610 * l'article en entier, en particulier, page 1041, formule 11 * ---	1
P,Y	EP 0 722 928 A (C.I.R.D. GALDERMA) 24 July 1996 see claims -----	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 97/00391

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 679630 A	02-11-95	FR 2719043 A AU 668495 B AU 1651295 A CA 2147807 A FI 951967 A JP 8169857 A NO 951545 A NZ 270866 A PL 308343 A ZA 9502974 A	27-10-95 02-05-96 16-11-95 27-10-95 27-10-95 02-07-96 27-10-95 24-02-97 30-10-95 19-12-95
EP 260162 A	16-03-88	FR 2601670 A AU 597396 B AU 7590387 A CA 1296352 A CA 1328605 A ES 2002463 T IE 62598 B JP 63030433 A US 4833240 A	22-01-88 31-05-90 04-02-88 25-02-92 19-04-94 16-01-94 08-02-95 09-02-88 23-05-89
US 4792567 A	20-12-88	NONE	
EP 722928 A	24-07-96	FR 2729664 A AU 4079496 A CA 2167651 A JP 8245475 A	26-07-96 15-08-96 21-07-96 24-09-96



h::

1. The first part of the report, "Introduction", discusses the importance of the study and the objectives of the research. It also mentions the scope of the study and the limitations of the research.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Internationale No
PCT/FR 97/00391

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 C07D333/24 C07D333/16 C07D307/54 C07D207/32 C07D213/55
C07C69/618 A61K31/38 A61K31/19

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D C07C A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 80, no. 7, 18 Février 1974 Columbus, Ohio, US; abstract no. 36614, J. KOVAC ET AL.: "Thiophene derivatives. Alpha, Beta-Unsaturated ketones of phenylthiophene series." XP002020611 voir abrégé & CHEM. ZVESTI, vol. 27, no. 4, 1973, CZECH., pages 512-520,	1
Y	EP 0 679 630 A (C.I.R.D. GALDERMA) 2 Novembre 1995 voir revendications --- -/-	1-11

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

13 Mai 1997

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

21-05-1997

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tél. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Chouly, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Num. Internationale No

PCT/FR 97/00391

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 679630 A	02-11-95	FR 2719043 A	27-10-95
		AU 668495 B	02-05-96
		AU 1651295 A	16-11-95
		CA 2147807 A	27-10-95
		FI 951967 A	27-10-95
		JP 8169857 A	02-07-96
		NO 951545 A	27-10-95
		NZ 270866 A	24-02-97
		PL 308343 A	30-10-95
		ZA 9502974 A	19-12-95
EP 260162 A	16-03-88	FR 2601670 A	22-01-88
		AU 597396 B	31-05-90
		AU 7590387 A	04-02-88
		CA 1296352 A	25-02-92
		CA 1328605 A	19-04-94
		ES 2002463 T	16-01-94
		IE 62598 B	08-02-95
		JP 63030433 A	09-02-88
		US 4833240 A	23-05-89
US 4792567 A	20-12-88	AUCUN	
EP 722928 A	24-07-96	FR 2729664 A	26-07-96
		AU 4079496 A	15-08-96
		CA 2167651 A	21-07-96
		JP 8245475 A	24-09-96

TRAITE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

Expéditeur : l'ADMINISTRATION CHARGÉE DE
LA RECHERCHE INTERNATIONALE

PCT

NOTIFICATION DE TRANSMISSION DU
RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
OU DE LA DECLARATION

(règle 44.1 du PCT)

Destinataire

L'OREAL - D.P.I.
A l'att. de TEZLER HERMAN Beatrice
90, rue du Général Roguet
F-92583 Clichy cedex
FRANCE

Date d'expédition
(jour/mois/année)

21-05-1997

Référence du dossier du déposant ou du mandataire

OA 96051/BT

POUR SUITE A DONNER

voir les paragraphes 1 et 4 ci-après

Demande internationale n°

PCT/FR 97/00391

Date du dépôt international

(jour/mois/année)

05/03/1997

Déposant

CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES ... et al.

1. ☒ Il est notifié au déposant que le rapport de recherche internationale a été établi et lui est transmis ci-joint.

Dépôt de modifications et d'une déclaration selon l'article 19 :
Le déposant peut, s'il le souhaite, modifier les revendications de la demande internationale (voir la règle 46):

Quand? Le délai dans lequel les modifications doivent être déposées est de deux mois à compter de la date de transmission du rapport de recherche internationale ; pour plus de précisions, voir cependant les notes figurant sur la feuille d'accompagnement.

Où? Directement auprès du Bureau international de l'OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Suisse
n° de télécopieur: (41-22)740.14.35

Pour des instructions plus détaillées, voir les notes sur la feuille d'accompagnement.
2. ☐ Il est notifié au déposant qu'il ne sera pas établi de rapport de recherche internationale et la déclaration à cet effet, prévue à l'article 17.2a), est transmise ci-joint.
3. ☐ En ce qui concerne la réserve pouvant être formulée, conformément à la règle 40.2, à l'égard du paiement d'une ou de plusieurs taxes additionnelles, il est notifié au déposant que

☐ la réserve ainsi que la décision y relative ont été transmises au Bureau international en même temps que la requête du déposant tendant à ce que le texte de la réserve et celui de la décision en question soient notifiés aux offices désignés.

☐ la réserve n'a encore fait l'objet d'aucune décision; dès qu'une décision aura été prise, le déposant en sera avisé.
4. Mesure(s) consécutive(s) : Il est rappelé au déposant ce qui suit:

Peu après l'expiration d'un délai de 18 mois à compter de la date de priorité, la demande internationale sera publiée par le Bureau international. Si le déposant souhaite éviter ou différer la publication, il doit faire parvenir au Bureau international une déclaration de retrait de la demande internationale, ou de la revendication de priorité, conformément aux règles 90bis.1 et 90bis.3, respectivement, avant l'achèvement de la préparation technique de la publication internationale.

Dans un délai de 19 mois à compter de la date de priorité, le déposant doit présenter la demande d'examen préliminaire international s'il souhaite que l'ouverture de la phase nationale soit reportée à 30 mois à compter de la date de priorité (ou même au-delà dans certains offices).

Dans un délai de 20 mois à compter de la date de priorité, le déposant doit accomplir les démarches prescrites pour l'ouverture de la phase nationale auprès de tous les offices désignés qui n'ont pas été élus dans la demande d'examen préliminaire international ou dans une élection ultérieure avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou qui ne pouvaient pas être élus parce qu'ils ne sont pas liés par le chapitre II.

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale



Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Mirella Deleye-Milani

M. Deleye

NOTES RELATIVES AU FORMULAIRE PCT/ISA/220

Les présentes notes sont destinées à donner les instructions essentielles concernant le dépôt de modifications selon l'article 19. Les notes sont fondées sur les exigences du Traité de coopération en matière de brevets (PCT), du règlement d'exécution et des instructions administratives du PCT. En cas de divergence entre les présentes notes et ces exigences, ce sont ces dernières qui priment. Pour de plus amples renseignements, on peut aussi consulter le Guide du déposant du PCT, qui est une publication de l'OMPI.

Dans les présentes notes, les termes "article", "règle" et "instruction" renvoient aux dispositions du traité, de son règlement d'exécution et des instructions administratives du PCT, respectivement.

INSTRUCTIONS CONCERNANT LES MODIFICATIONS SELON L'ARTICLE 19

Après réception du rapport de recherche internationale, le déposant a la possibilité de modifier une fois les revendications de la demande internationale. On notera cependant que, comme toutes les parties de la demande internationale (revendications, description et dessins) peuvent être modifiées au cours de la procédure d'examen préliminaire international, il n'est généralement pas nécessaire de déposer de modifications des revendications selon l'article 19 sauf, par exemple, au cas où le déposant souhaite que ces dernières soient publiées aux fins d'une protection provisoire ou a une autre raison de modifier les revendications avant la publication internationale. En outre, il convient de rappeler que l'obtention d'une protection provisoire n'est possible que dans certains Etats.

Quelles parties de la demande internationale peuvent être modifiées?

Selon l'article 19, les revendications exclusivement.

Durant la phase internationale, les revendications peuvent aussi être modifiées (ou modifiées à nouveau) selon l'article 34 auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international. La description et les dessins ne peuvent être modifiées que selon l'article 34 auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international.

Lors de l'ouverture de la phase nationale, toutes les parties de la demande internationale peuvent être modifiées selon l'article 28 ou, le cas échéant, selon l'article 41.

Quand?

Dans un délai de deux mois à compter de la date de transmission du rapport de recherche internationale ou de 16 mois à compter de la date de priorité, selon l'échéance la plus tardive. Il convient cependant de noter que les modifications seront réputées avoir été reçues en temps voulu si elles parviennent au Bureau international après l'expiration du délai applicable mais avant l'achèvement de la préparation technique de la publication internationale (règle 46.1).

Où ne pas déposer les modifications?

Les modifications ne peuvent être déposées qu'auprès du Bureau international; elles ne peuvent être déposées ni auprès de l'office récepteur ni auprès de l'administration chargée de la recherche internationale (règle 46.2).

Lorsqu'une demande d'examen préliminaire international a été déposée, voir plus loin.

Comment?

Soit en supprimant entièrement une ou plusieurs revendications, soit en ajoutant une ou plusieurs revendications nouvelles ou encore en modifiant le texte d'une ou de plusieurs des revendications telles que déposées.

Une feuille de remplacement doit être remise pour chaque feuille des revendications qui, en raison d'une ou de plusieurs modifications, diffère de la feuille initialement déposée.

Toutes les revendications figurant sur une feuille de remplacement doivent être numérotées en chiffres arabes. Si une revendication est supprimée, il n'est pas obligatoire de renuméroter les autres revendications. Chaque fois que des revendications sont renumérotées, elles doivent l'être de façon continue (instruction 205.b)).

Les modifications doivent être effectuées dans la langue dans laquelle la demande internationale est publiée.

Quels documents doivent/peuvent accompagner les modifications?

Lettre (instruction 205.b)):

Les modifications doivent être accompagnées d'une lettre.

La lettre ne sera pas publiée avec la demande internationale et les revendications modifiées. Elle ne doit pas être confondue avec la "déclaration selon l'article 19.1)" (voir plus loin sous "Déclaration selon l'article 19.1)").

La lettre doit être rédigée en anglais ou en français, au choix du déposant. Cependant, si la langue de la demande internationale est l'anglais, la lettre doit être rédigée en anglais; si la langue de la demande internationale est le français, la lettre doit être rédigée en français.

NOTES RELATIVES AU FORMULAIRE PCT/ISA/220 (suite)

La lettre doit indiquer les différences existant entre les revendications telles que déposées et les revendications telles que modifiées. Elle doit indiquer en particulier, pour chaque revendication figurant dans la demande internationale (étant entendu que des indications identiques concernant plusieurs revendications peuvent être groupées), si

- i) la revendication n'est pas modifiée;
- ii) la revendication est supprimée;
- iii) la revendication est nouvelle;
- iv) la revendication remplace une ou plusieurs revendications telles que déposées;
- v) la revendication est le résultat de la division d'une revendication telle que déposée.

Les exemples suivants illustrent la manière dont les modifications doivent être expliquées dans la lettre d'accompagnement:

1. [Lorsque le nombre de revendications déposées initialement s'élevait à 48 et qu'à la suite d'une modification de certaines revendications il s'élève à 51]:
"Revendications 1 à 15 remplacées par les revendications modifiées portant les mêmes numéros; revendications 30, 33 et 36 pas modifiées; nouvelles revendications 49 à 51 ajoutées."
2. [Lorsque le nombre de revendications déposées initialement s'élevait à 15 et qu'à la suite d'une modification de toutes les revendications il s'élève à 11]:
"Revendications 1 à 15 remplacées par les revendications modifiées 1 à 11."
3. [Lorsque le nombre de revendications déposées initialement s'élevait à 14 et que les modifications consistent à supprimer certaines revendications et à en ajouter de nouvelles]:
"Revendications 1 à 6 et 14 pas modifiées; revendications 7 à 13 supprimées; nouvelles revendications 15, 16 et 17 ajoutées." ou
"Revendications 7 à 13 supprimées; nouvelles revendications 15, 16 et 17 ajoutées; toutes les autres revendications pas modifiées."
4. [Lorsque plusieurs sortes de modifications sont faites]:
"Revendications 1-10 pas modifiées; revendications 11 à 13, 18 et 19 supprimées; revendications 14, 15 et 16 remplacées par la revendication modifiée 14; revendication 17 divisée en revendications modifiées 15, 16 et 17; nouvelles revendications 20 et 21 ajoutées."

"Déclaration selon l'article 19.1" (Règle 46.4)

Les modifications peuvent être accompagnées d'une déclaration expliquant les modifications et précisant l'incidence que ces dernières peuvent avoir sur la description et sur les dessins (qui ne peuvent pas être modifiés selon l'article 19.1)).

La déclaration sera publiée avec la demande internationale et les revendications modifiées.

Elle doit être rédigée dans la langue dans laquelle la demande internationale est publiée.

Elle doit être succincte (ne pas dépasser 500 mots si elle est établie ou traduite en anglais).

Elle ne doit pas être confondue avec la lettre expliquant les différences existant entre les revendications telles que déposées et les revendications telles que modifiées, et ne la remplace pas. Elle doit figurer sur une feuille distincte et doit être munie d'un titre permettant de l'identifier comme telle, constitué de préférence des mots "Déclaration selon l'article 19.1)"

Elle ne doit contenir aucun commentaire dénigrant relatif au rapport de recherche internationale ou à la pertinence des citations que ce dernier contient. Elle ne peut se référer à des citations se rapportant à une revendication donnée et contenues dans le rapport de recherche internationale qu'en relation avec une modification de cette revendication.

Conséquence du fait qu'une demande d'examen préliminaire international ait déjà été présentée

Si, au moment du dépôt de modifications effectuées en vertu de l'article 19, une demande d'examen préliminaire international a déjà été présentée, le déposant doit de préférence, lors du dépôt des modifications auprès du Bureau international, déposer également une copie de ces modifications auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 62.2a), première phrase).

Conséquence au regard de la traduction de la demande internationale lors de l'ouverture de la phase nationale

L'attention du déposant est appelée sur le fait qu'il peut avoir à remettre aux offices désignés ou élus, lors de l'ouverture de la phase nationale, une traduction des revendications telles que modifiées en vertu de l'article 19 au lieu de la traduction des revendications telles que déposées ou en plus de celle-ci.

Pour plus de précisions sur les exigences de chaque office désigné ou élu, voir le volume II du Guide du déposant du PCT.

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire OA 96051/BT	POUR SUITE voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après A DONNER	
Demande internationale n° PCT/FR 97/00391	Date du dépôt international (jour/mois/année) 05/03/1997	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 14/03/1996
Déposant CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES ... et al.		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 3 feuilles.

☒ Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

2. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

3. ☐ La demande internationale contient la divulgation d'un listage de séquence de nucléotides ou d'acides aminés et la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage de séquence

☐ déposé avec la demande internationale

☐ fourni par le déposant séparément de la demande internationale

☐ sans être accompagnée d'une déclaration selon laquelle il n'inclut pas d'éléments allant au-delà de la divulgation faite dans la demande internationale telle qu'elle a été déposée.

☐ transcrit par l'administration

4. En ce qui concerne le titre, ☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.

☐ Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

5. En ce qui concerne l'abrégé,

☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant

☐ le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure des dessins à publier avec l'abrégé est la suivante:

Figure n° - ☐ suggérée par le déposant.

☐ parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.

☐ parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

☐ Aucune des figures n'est à publier.

100 200 300 400 500 600 700 800 900 1000

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 97/00391

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6	C07D333/24	C07D333/16	C07D307/54	C07D207/32	C07D213/55
	C07C69/618	A61K31/38	A61K31/19		

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D C07C A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 80, no. 7, 18 Février 1974 Columbus, Ohio, US; abstract no. 36614, J. KOVAC ET AL.: "Thiophene derivatives. Alpha, Beta-Unsaturated ketones of phenylthiophene series." XP002020611 voir abrégé & CHEM. ZVESTI, vol. 27, no. 4, 1973, CZECH., pages 512-520,	1
Y	EP 0 679 630 A (C.I.R.D. GALDERMA) 2 Novembre 1995 voir revendications --- -/-	1-11

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

*** Catégories spéciales de documents cités:**

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

13 Mai 1997

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

21-05-1997

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

 Office Européen des Brevets, P.B. 3818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Chouly, J

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	EP 0 260 162 A (C.I.R.D.) 16 Mars 1988 voir revendications ---	1-11
A	US 4 792 567 A (S.E. BURKART ET AL.) 20 Décembre 1988 voir le document en entier ---	1
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 80, no. 19, 13 Mai 1974 Columbus, Ohio, US; abstract no. 108280, V.K. POLYAKOV ET AL.: "Carbonyl derivatives of 2-arylthiophenes." XP002020612 voir abrégé & KHIM. GETEROTSIKL. SOEDIN., no. 1, 1974, USSR, pages 136-137, ---	1 —
A	CHEMISCHE BERICHTE, vol. 108, no. 4, 1975, DE, pages 1040-1042, XP002020610 * l'article en entier, en particulier, page 1041, formule 11 * ---	1
P,Y	EP 0 722 928 A (C.I.R.D. GALDERMA) 24 Juillet 1996 voir revendications -----	1-11

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR 97/00391

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 679630 A	02-11-95	FR 2719043 A	27-10-95
		AU 668495 B	02-05-96
		AU 1651295 A	16-11-95
		CA 2147807 A	27-10-95
		FI 951967 A	27-10-95
		JP 8169857 A	02-07-96
		NO 951545 A	27-10-95
		NZ 270866 A	24-02-97
		PL 308343 A	30-10-95
		ZA 9502974 A	19-12-95
EP 260162 A	16-03-88	FR 2601670 A	22-01-88
		AU 597396 B	31-05-90
		AU 7590387 A	04-02-88
		CA 1296352 A	25-02-92
		CA 1328605 A	19-04-94
		ES 2002463 T	16-01-94
		IE 62598 B	08-02-95
		JP 63030433 A	09-02-88
		US 4833240 A	23-05-89
		AUCUN	
US 4792567 A	20-12-88	AUCUN	
EP 722928 A	24-07-96	FR 2729664 A	26-07-96
		AU 4079496 A	15-08-96
		CA 2167651 A	21-07-96
		JP 8245475 A	24-09-96

